

T. 51

1958

N° 1 (Janvier-Février)

COMMONWEALTH INST.  
ZOOLOGY LIBRARY  
- 2 JUN 1958  
En. 59  
FAPETE

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ

DE

**PATHOLOGIE EXOTIQUE**

ET DE SES FILIALES

SECRÉTAIRES GÉNÉRAUX : R. DESCHIENS ET M. RIOU



SIÈGE DE LA SOCIÉTÉ : INSTITUT PASTEUR, PARIS

---

MASSON ET C<sup>ie</sup>, ÉDITEURS  
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE  
120, Boulevard Saint-Germain  
PARIS

---

*Publication périodique bimestrielle*

## SOMMAIRE DU NUMÉRO 1

|                                                                                                                                                                                                                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ORDRE DU JOUR DES SÉANCES . . . . .                                                                                                                                                                                                                               | 1   |
| NECROLOGIE. . . . .                                                                                                                                                                                                                                               | 2   |
| ALLOCATION DE M. G. GIRARD, Président sortant. . . . .                                                                                                                                                                                                            | 5   |
| ALLOCATION DE M. H. GALLIARD, nouveau Président . . . . .                                                                                                                                                                                                         | 11  |
| ÉLECTIONS . . . . .                                                                                                                                                                                                                                               | 17  |
| COMMUNICATIONS . . . . .                                                                                                                                                                                                                                          | 18  |
| GIRARD (G.). — Antagonisme exercé vis-à-vis de <i>Pasteurella pestis</i> par des souches de <i>Streptococcus in vivo et in vitro</i> . . . . .                                                                                                                    | 18  |
| TOUZIN (R.) et BOCAT (R.). — Contribution à la chimiothérapie-retard de la lèpre par l'Hyrgathione. . . . .                                                                                                                                                       | 23  |
| ROGER (F.) et ROGER (A.). — Un phénomène d'allergie pulmonaire spécifique chez le lapin avec <i>Rickettsia prowazeki</i> . . . . .                                                                                                                                | 31  |
| ROGER (F.) et ROGER (A.). — Nouvelle contribution à l'étude expérimentale des exanthèmes dans les rickettsioses. Leurs conditions de production chez le lapin avec <i>Rickettsia conori</i> . Leur relation avec des phénomènes allergiques. . . . .              | 32  |
| LE GAC (P.), GIROUD (P.) et COLAS-BELCOUR (J.). — Fixation d'anticorps multiples par des parasites recueillis sur des animaux sauvages et domestiques (rats, lapins, chiens, bovins). . . . .                                                                     | 35  |
| DEPOUX (R.) et ORIO (J.). — Note sur l'épidémie de grippe asiatique à Brazzaville. . . . .                                                                                                                                                                        | 38  |
| GELSI (R.) et LACROIX (A.). — Sur un cas de déficience psychique d'origine palustre traité à l'hémochromatophénol d'Henry . . . . .                                                                                                                               | 40  |
| HAMON (J.), EYRAUD (M.) et SALES (S.). — Observations préliminaires sur la présence du gène de résistance au dieldrin chez <i>Anopheles gambiae</i> Giles dans des zones non traitées au dieldrin de la région de Bobo-Dioulasso (Haute-Volta, A. O. F.). . . . . | 42  |
| MÉMOIRES. . . . .                                                                                                                                                                                                                                                 | 47  |
| BRYGOO (E. R.) et GONON (M.). — Une épidémie de peste pulmonaire dans le Nord-Est de Madagascar (Discussion : G. GIRARD) . . . . .                                                                                                                                | 47  |
| LAVIRON (P.), BEYTOUT (D.), RIST (N.), GRUMBACH (M <sup>me</sup> F.), LIBERMANN (D.) et COTTET (J.). — Essai de traitement de la lèpre par le thioamide de l'acide isonicotinique (3.264 TH). . . . .                                                             | 60  |
| ORIO (J.), DEPOUX (R.), HEULS (J.) et CECCALDI (J.) (†). — Contribution à l'étude de la toxoplasmose en Afrique Equatoriale. Enquête sérologique sur la toxoplasmose humaine au Moyen-Congo. . . . .                                                              | 66  |
| DROUHET (E.). — Action de l'amphotéricine B dans l'histoplasmose africaine à grandes formes (Discussion : P. LE GAC et P. GIROUD) . . . . .                                                                                                                       | 76  |
| CAMAIN (R.), BERGE (M.), KLESTAD-SILLONVILLE (F.), MAFART (J.), VILASCO (J. A.) et DROUHET (E.). — Sept nouveaux cas d'histoplasmose observés en A. O. F. . . . .                                                                                                 | 83  |
| HEULS (J.), ORIO (J.), CECCALDI (J.) (†) et MERVEILLE (P.). — Second rapport sur l'emploi de la Stylo-mycine dans le traitement de la trypanosomiase humaine à <i>T. gambiense</i> . . . . .                                                                      | 108 |
| VERVENT (G.) et RAGEAU (J.). — Propriétés larvicides de plantes néo-calédoniennes. . . . .                                                                                                                                                                        | 113 |
| RADAODY-RALAROSY (P.) et BRYGOO (E. R.). — Note sur le cancer à Madagascar. A propos d'une récente Monographie de l'Institut National d'Hygiène . . . . .                                                                                                         | 118 |
| BERGOT (J.), CHARMOT (G.), RAVISSE (P.), REYNAUD (R.) et VARGUES (R.). — Contribution africaine à l'étude de certaines hyper-gamma-globulinémies humaines . . . . .                                                                                               | 125 |
| SOCIÉTÉ MÉDICALE DE L'A. O. F. . . . .                                                                                                                                                                                                                            | 138 |

# BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

---

SÉANCES DES 8 JANVIER ET 12 FÉVRIER 1958

---

## ORDRE DU JOUR DES SÉANCES

---

SÉANCE DU 8 JANVIER 1958

PRÉSIDENCE DE M. G. GIRARD  
PUIS DE M. H. GALLIARD

CAMAIN (R.), BERGE (M.), KLEFSTAD-SILLONVILLE (F.), MAFART (J.), VILLASCO (J. A.) et DROUHET (E.). Sept nouveaux cas d'histoplasmoses observés en A. O. F. — DROUHET (E.). Action de l'amphotéricine B dans l'histoplasmoses africaine expérimentale. HEULS (J.), ORIO (J.), CECCALDI (J.) (†) et MERVEILLE (P.). Second rapport sur l'emploi de la stylomycine dans le traitement de la trypanosomiase humaine à *T. gambiense*. — LE GAC (P.), GIROUD (P.) et COLAS-BELCOUR (J.). Fixation d'anticorps multiples par des parasites recueillis sur des animaux sauvages et domestiques (lapins, rats, chiens, bovins). — ORIO (J.), DEPOUX (R.), HEULS (J.) et CECCALDI (J.) (†). Contribution à l'étude de la toxoplasmoses en Afrique Équatoriale. Enquête sérologique sur la toxoplasmoses humaine au Moyen-Congo.

(†) *In memoriam*.

Bull. Soc. Path. Ex., n° 1, 1958.

## SÉANCE DU 12 FÉVRIER 1958

PRÉSIDENTE DE M. H. GALLIARD

BERGOT (J.), CHARMOT (G.), RAVISSE (P.), REYNAUD (R.) et VARGUES (R.). Contribution africaine à l'étude des hyper-gammaglobulinémies humaines. — BRYGOO (E. R.) et GONON (M.). Une épidémie de peste pulmonaire dans le Nord-Est de Madagascar. — DEPOUX (R.) et ORIO (J.). Note sur l'épidémie de grippe asiatique à Brazzaville. — GELSI (R.) et LACROIX (A.). Sur un cas de déficience psychique d'origine palustre traité à l'hémochromatophénol d'Henry. — GIRARD (G.). Antagonisme exercé vis-à-vis de *Pasteurella pestis* par des souches de *Streptococcus in vivo* et *in vitro*. — HAMON (J.), EYRAUD (M.) et SALES (S.). Observations préliminaires sur la présence du gène de résistance au dieldrin chez *Anopheles gambiae* Giles dans des zones non traitées au dieldrin de la région de Bobo-Dioulasso (Haute-Volta, A. O. F.). — LAVIRON (P.), BEYTOT (D.), RIST (N.), GRUMBACH (Mme), LIBERMANN (D.) et COTTE (J.). Essai du traitement de la lèpre par le thioamide de l'acide isonicotinique (3.264 TH). — RAGEAU (J.) et VERVERT (G.). Propriétés larvicides de plantes néo-calédoniennes. — ROGER (F.) et ROGER (A.). Nouvelle contribution à l'étude expérimentale des exanthèmes dans les rickettsioses. Leurs conditions de production chez le lapin avec *R. conori*, leur relation sur des phénomènes allergiques. — ROGER (F.) et ROGER (A.). Un phénomène d'allergie pulmonaire spécifique chez le lapin avec *R. prowazeki*. — TOUZIN (R.) et BOCAT (R.). Contribution à la chimiothérapie retard de la lèpre par l'Hyrgathione.

## NÉCROLOGIE

ACHILLE URBAIN

(1884-1957)

Le professeur ACHILLE URBAIN, Directeur honoraire du Muséum, est mort le 5 décembre 1957, âgé de 73 ans. Il était des nôtres depuis 1931. Sorti de l'Ecole vétérinaire de Lyon, URBAIN fit d'abord une carrière militaire qu'il quitta avec le grade de Vétérinaire Commandant

pour entrer au Muséum où il fut successivement Sous-Directeur de la Ménagerie du Jardin des Plantes, professeur, enfin Directeur en 1942 de notre grand Etablissement national. Il sut concilier ses obligations professionnelles militaires avec sa passion de chercheur qui l'orienta dès l'abord vers la bactériologie. Docteur ès Sciences naturelles, il fut attaché au laboratoire de BESREDKA à l'Institut Pasteur où il se livra à des recherches sur l'antigène tuberculeux, le séro-diagnostic dans la tuberculose des bovidés et des chiens, sur la réaction de déviation dans la morve, les streptococcies, le zona. Son livre sur la réaction de fixation dans la tuberculose paru en 1925 et préfacé élogieusement par BESREDKA fait toujours autorité. Mais c'est surtout comme créateur, après l'Exposition coloniale de 1931, du parc zoologique de Vincennes que le professeur URBAIN a été connu du grand public et que son talent d'organisateur a été universellement consacré. Déjà, à la Ménagerie du Jardin des Plantes, il avait porté son attention sur le comportement des animaux sauvages placés en captivité et sur leur pathologie, s'intéressant tout particulièrement aux singes anthropoïdes. Il développa les études dans cette voie dans la chaire d'Ethologie des animaux sauvages qui lui fut confiée et qu'il occupa jusqu'à son départ du Muséum. Du fait de leur transplantation et de leur captivité les pensionnaires des parcs zoologiques sont exposés à des risques de morbidité et de mortalité qu'ils ignorent dans leur habitat naturel. Ainsi URBAIN, dans une série de notes et mémoires a-t-il signalé l'existence de la tuberculose chez les espèces les plus variées comme l'ours, l'éléphant, le porc-épic, les oiseaux de volière ; il a observé une paratyphose épidémique chez des ruminants, un typhus des carnassiers de ménagerie ayant de fortes analogies avec la gastro-entérite des chats. Avec Mme PHISALIX il montra que les Vipéridés étaient très peu sensibles à l'action de nombreux microbes pathogènes vis-à-vis desquels leur sérum manifestait un pouvoir lytique *in vitro*. Il décrivit deux cas de noma chez des chimpanzés. Si je ne cite que ces travaux parmi ceux que comporte l'œuvre de notre éminent collègue, c'est parce qu'il les a communiqués à notre Société et qu'ils figurent dans ses *Bulletins*. Les recherches d'URBAIN et de son équipe de collaborateurs ont eu pour portée pratique de préserver par des mesures appropriées les effectifs des pensionnaires de la Ménagerie du Jardin des Plantes et du Parc de Vincennes. Elles ont montré que c'est le contact direct avec les visiteurs qui est la grande cause de la contamination des animaux sauvages ; leur séparation du public, par exemple par des parois de verre, en a réduit l'incidence ; quant à la prévention de la tuberculose sur laquelle URBAIN a porté tous ses soins car l'infection décimait en particulier les singes, elle fut réalisée avec succès par la vaccination BCG dont il fut l'ardent propagandiste. On lui doit encore

une suite de travaux sur la psychologie des animaux sauvages qu'il a réunis sous ce titre dans un important ouvrage.

La notoriété du professeur URBAIN avait dépassé nos frontières. Il avait effectué de nombreuses missions dans nos territoires d'outre-mer et à l'étranger pour y rechercher les espèces rares destinées à enrichir le « Zoo » de Vincennes qui fait l'admiration de ses innombrables visiteurs.

Membre de l'Académie de Médecine, de l'Académie Vétérinaire, de la Société de Biologie et de plusieurs autres sociétés savantes françaises et étrangères, le professeur URBAIN joignait à ses qualités de savant et d'organisateur celles d'un homme d'une haute distinction et d'une grande courtoisie dont la disparition, vivement ressentie dans les divers milieux où il jouissait d'une déférente considération, laisse d'unanimes regrets.

G. GIRARD.

### F. C. KRANEVELD

Messieurs,

J'ai le regret de vous informer du décès d'un de nos membres correspondants, le professeur F. C. KRANEVELD mort en décembre 1957.

Il était Directeur de l'Institut des Maladies Tropicales de la Rijks Université à Utrecht. Il était membre de la Société depuis 1954.

Né le 14 septembre 1896, sa carrière s'est déroulée aux Indes Néerlandaises. Diplômé en 1922, il y séjourna de 1923 à 1948. Il fut bactériologiste à l'Institut Vétérinaire de l'Etat à Buitenzorg et docent à l'Ecole Vétérinaire.

En 1935, il devint Membre du Conseil des Sciences Naturelles des Indes Néerlandaises, en 1945, Directeur de l'Institut Vétérinaire de l'Etat. En 1947, il fut nommé professeur des Maladies Infectieuses à la Faculté d'Agriculture et à la Faculté Vétérinaire de l'Institut d'Indonésie.

Il revint aux Pays-Bas en 1958, il fut alors nommé professeur à la Faculté Vétérinaire d'Utrecht.

La liste de ses publications est importante. Elle compte plus de 165 titres de travaux qui ont été surtout effectués en Indonésie. Ils portent aussi bien sur la bactériologie animale que sur la protozoologie et l'helminthologie.

Le fait marquant est que toutes ces publications aient été faites en collaboration avec des Assistants indonésiens qu'il avait réunis

autour de lui. Il avait fondé une véritable école et ce pays a retiré un bénéfice important et durable du long séjour du professeur KRANEVELD et de son dévouement à la science.

Je vois ici également un exemple entre des dizaines de l'intérêt que portait la Hollande à son empire colonial. Elle n'en avait pas honte. Elle en était fière et fière de ses fils qui s'expatriaient pour sa plus grande gloire.

Et surtout, chose admirable, les Universités métropolitaines s'honoraient de compter dans leur corps enseignant des professeurs comme M. KRANEVELD qui avait vécu longtemps au loin et contribué à la prospérité de cet Empire.

H. GALLIARD.

## ALLOCUTION DE M. G. GIRARD

PRÉSIDENT SORTANT

Mes chers Collègues:

Le mandat que je tenais de votre confiance et que j'exerçais depuis 4 ans est arrivé à son terme. Il me reste avant de quitter ce fauteuil à résumer la vie de notre Société durant l'année écoulée. A son passif, hélas, le devoir m'impose d'arrêter notre pensée sur ceux qui ne sont plus et à qui nous avons rendu un hommage mérité. Les deuils se sont accumulés en 1957 ; ce n'est pas sans émotion que j'évoque les noms de H. FOLEY, de G. BOUET, d'A. LAMOUREUX, de G. BOUFFARD, d'A. SICÉ notre ancien Président, de J. CECCALDI, d'A. BLOCH, de F. COUTELEN, d'E. SULDEY, d'H. BONNIN, d'A. URBAIN parmi nos compatriotes, de J. SCHWETZ et d'E. GRASSET parmi nos collègues étrangers. Tous, je les connaissais ; les plus anciens virent naître notre Institution et lui marquèrent au cours de ces 50 années un fidèle attachement.

Passons maintenant à l'actif. Vos suffrages ont comblé les vides creusés dans la liste de nos membres d'honneur par la promotion de trois éminentes personnalités : MM. J. TRÉFOUEL, Sir PHILIP MANSON-BAHR, E. GRASSET ; le docteur MAX THEILER, déjà correspondant étranger, est devenu membre associé ; Mlle A. BUTTNER, MM. A. CASILE, P. PÈNE, H. REVIL, P. SUREAU, J. MOUCHET, M. SANKALÉ ont été élus titulaires, MM. J. B. JELLIFFE, J. MORTELMANS, S. PEREZ ALVA et J. TRAVASSOS SANTOS DIAS correspondants étran-

gers. Avec mes souhaits de bienvenue à l'adresse de nos nouveaux collègues, je leur dis le prix que nous attachons à leur collaboration présente et future. Nos dix séances annuelles ont comporté la présentation de 142 notes et mémoires dont beaucoup furent assorties de discussions ou de commentaires parfois passionnés, bien que toujours courtois. Ces débats attestent la vitalité d'une société savante et, à ce point de vue, la nôtre n'a pas subi d'éclipse. Analyser ces travaux m'entraînerait trop loin. Notre gratitude va vers ceux qui en Métropole comme Outre-Mer, dans les services et les laboratoires hospitaliers, à l'Institut Pasteur et dans ses filiales, dans les organismes d'hygiène et de prophylaxie, manifestent une féconde activité dont bénéficie notre Société grâce aux observations et aux faits expérimentaux qu'ils lui adressent. Vous les reconnaîtrez sans qu'il soit besoin que je les cite, mais je ne puis passer sous silence les noms des savants étrangers dont nous avons particulièrement apprécié les communications : MM. RAFYI et MAGHAMI, TRINÇAO et coll., PEREZ ALVA, PICK, HEISCH et coll., VINCKE et coll., Sir PH. MANSON-BAHR à qui le prix EMILE BRUMPT fut remis par le professeur LAVIER à l'une de nos séances nous a fait revivre une des grandes pages de l'histoire de la Médecine tropicale en retraçant avec une éloquence qui n'excluait pas l'humour, les étapes de la carrière de l'illustre PATRICK MANSON. Dirai-je aussi l'intérêt qu'ont suscité la relation par le docteur BOURLAUD d'une épidémie de *Q fever* chez les Européens stationnés aux Kerguelen et la projection du film si original qu'à cette occasion il fit passer sous nos yeux. J'ajouterai enfin que nous sommes heureux d'accueillir les travaux que l'Office de la Recherche scientifique et technique d'outre-mer (ORSTOM) nous transmet sous la signature des entomologistes de son cadre. Nous savons le soin apporté à la rédaction de ces communications qui sont passées au crible de la critique par les spécialistes de l'ORSTOM ; elles enrichissent nos *Bulletins* d'une documentation dont l'épidémiologie, qui est une de nos disciplines fondamentales, doit tirer profit. L'attribution du prix Osiris à notre illustre collègue, membre d'honneur, EDMOND SERGENT, réjouira tous les admirateurs qu'il compte ici et je me fais votre interprète pour lui transmettre nos vives félicitations.

Un de nos anciens de la première heure, le Médecin Colonel A. LAFONT, vient de se voir décerner un prix substantiel de l'Académie des Sciences sur un rapport établi par M. ROUBAUD. Cette récompense, certes tardive, honore l'œuvre du fondateur du laboratoire de bactériologie de l'île Maurice et de l'Institut de Biologie de Dakar devenu Institut Pasteur avec C. MATHIS. De ses travaux, je ne rappellerai que cette découverte en 1909, suivie de son étude, d'un flagellé, *Leptomonas davidi*, dont la présence dans le latex de certaines euphorbes de l'île Maurice et de la Réunion ne manqua pas

d'intriguer les parasitologistes. Notre collègue à qui son état de santé rend depuis longtemps les déplacements difficiles sera sensible aux compliments que je lui ai adressés en votre nom ; lecteur assidu de nos *Bulletins*, il suit toujours de près notre activité.

Le fonctionnement administratif de la Société s'est normalement déroulé grâce au dévouement et à la vigilance de nos Secrétaires généraux et de notre Trésorier, malgré les difficultés croissantes rencontrées pour équilibrer notre budget. Si le prix de l'abonnement au *Bulletin* a subi une majoration pour 1958, le montant des cotisations de nos membres reste inchangé.

Notre filiale de Madagascar nous a comme par le passé communiqué les procès-verbaux de ses séances qui ont été insérés dans notre *Bulletin*. Je souhaite que les profondes modifications imprimées à la structure des Services sanitaires par l'application de la loi-cadre favorisent au sein de la Société des Sciences médicales qui siège à Tananarive le rassemblement dans un élan d'émulation des médecins, des vétérinaires et des pharmaciens de la grande île ; j'en appelle à notre collègue le docteur RADAODY-RALAROSY maintenant investi des hautes et délicates fonctions de Directeur du Service de Coordination sanitaire et qui fut, depuis 20 ans, l'un des membres agissants de notre filiale à laquelle je porte, et pour cause, un intérêt soutenu. Enfin, la Société médicale de l'A. O. F. nous envoie avec régularité un compte rendu de ses travaux qui se trouvent ainsi plus largement diffusés de par l'audience que connaît notre *Bulletin*. Mais je n'irais pas jusqu'au bout de ma pensée si je ne vous disais mon regret de n'avoir pas vu reprendre les contacts entre les Pouvoirs publics et notre Société ; le vœu que je formulais à cet égard voici 4 ans est resté lettre morte. Nous n'avons pourtant pas eu connaissance d'une dissolution des Commissions qui siégeaient rue Oudinot et dans lesquelles nos représentants étaient appelés à connaître et à discuter des grands problèmes épidémiologiques et médico-sociaux des territoires d'outre-mer.

Mes chers Collègues, l'année qui marque la fin du mandat de votre Président appelle le renouvellement complet du Bureau et du Conseil. Vos votes ont ratifié à des majorités des plus confortables les propositions du Conseil. Ont été élus : MM. H. GALLIARD, Président, H. MORIN et J. QUÉRANGAL DES ESSARTS, vice-Présidents. MM. R. DESCHIENS et M. RIOU, P. NICOLLE ont été réélus respectivement Secrétaires généraux et Trésorier, MM. M. POIRIER et P. DESTOMBES deviennent Secrétaires des séances, R. MONTEL, H. MARNEFFE, P. GIROUD et J. JACOTOT, membres du Conseil. A tous j'adresse mes chaleureuses félicitations. Nous avons pris en outre une initiative à laquelle aucune disposition de nos statuts ne s'opposait bien qu'elle n'y fût pas explicitement inscrite. Lorsque A. LAVERAN prit la décision d'aban-

donner la présidence effective, qu'il illustrait depuis 12 ans, de la Société de Pathologie Exotique dont il était le fondateur, ses collègues lui exprimèrent leur gratitude en le nommant Président d'Honneur. Nous nous sommes inspirés de ce précédent pour vous proposer de reporter ce titre sur celui qu'un concours de circonstances a conduit à présider nos débats pendant plus de 10 ans et à qui nous voulions témoigner notre reconnaissance pour les éminents services rendus à notre Société ; j'ai nommé M. ROUBAUD. Mon cher Maître, l'unanimité absolue qui a sanctionné cette proposition et que nous n'avons encore jamais observée dans nos élections à bulletin secret vous prouve de quel prestige votre nom est auréolé par tous vos collègues, disciples ou amis, répartis de par le monde et qui ont voué au savant et à l'homme la plus dévouée admiration. A l'heure où nous allons célébrer le cinquantenaire de notre Société, nous devons de marquer l'événement en vous honorant, vous qui tout au long de ce demi-siècle, avez sans défaillance, après avoir assisté à sa naissance, suivi son évolution, servi ses intérêts et hautement accru son prestige.

Avant de reprendre ma place dans vos rangs, laissez-moi, mes chers Collègues, vous dire toute ma reconnaissance pour la confiance et l'estime dont vous m'avez entouré. Ma tâche a été aussi facile qu'agréable à ce fauteuil où durant 4 ans je n'ai eu à manipuler la sonnette, prudemment placée à portée de main du Président, que pour ouvrir les séances. A nos anciens Présidents, MM. ROUBAUD et LAUNOY, et à M. VAUCEL, dont les conseils éclairés m'ont été précieux et les interventions aussi discrètes qu'efficaces, aux membres du Bureau réinvestis une fois de plus dans votre légitime confiance, MM. DESCHIENS, NICOLLE, POIRIER, à notre Secrétaire administrative, Mme HERVÉ-GRUYER, vont tout spécialement mes remerciements.

Et maintenant, la tradition commande que le Président sortant intronise son successeur. Monsieur GALLIARD, souffrez que je rappelle les titres qui vous ont valu d'accéder à ce fauteuil. Au prestige qui s'attache au professeur de l'Université de Paris, membre de l'Académie de Médecine, Doyen honoraire de la Faculté de Médecine de Hanoï, vous associez la qualité pour nous primordiale d'être aussi un Colonial, au sens le plus noble de ce terme aujourd'hui si injustement décrié. Vous avez eu le privilège d'une jeunesse vécue dans l'ambiance d'une élite de médecins et de savants à votre foyer familial parisien et vous étiez fondé à envisager votre avenir avec sérénité, sans quitter la capitale en suivant la carrière de votre père. Mais dès votre adolescence, n'aviez-vous pas proclamé que courir le monde vous paraissait l'idéal du bonheur ? Ce n'était pas là une simple boutade puisque au sortir du lycée vous vous engagiez comme pilote sur un cargo qui faisait la côte d'Afrique puis, à travers l'Atlantique,

vous menait au Brésil et en Argentine. Dès lors, vous gardez la nostalgie des vastes horizons, de ces pays dont vous n'avez connu que les côtes avec leurs escales, mais dont vous soupçonnez qu'au-delà s'ouvre un champ immense à l'exploration dans tous les domaines. C'est avec cette perspective que vous abordez les études de médecine et que votre carrière va s'orienter vers sa voie définitive sous la tutelle d'EMILE BRUMPT à qui vous avez succédé dans la chaire de Parasitologie, lui que « vous considériez depuis votre jeunesse comme un frère aîné, qui fut toujours pour vous un guide affectueux et sûr, qui vous a tout appris, à qui vous devez tout » avez-vous dit à votre leçon inaugurale. Nous savons combien ce Maître prestigieux qui fut notre Président de 1932 à 1936 était exigeant pour lui comme pour ses élèves et que vous avez été auprès de lui à rude école, mais combien profitable. Vous franchissez tour à tour les étapes d'assistant, de Chef des Travaux et d'Agrégé de Parasitologie ; entre temps vous donnez libre cours à votre passion des voyages dans des missions de recherches antipaludiques en Corse, en Italie, en Sardaigne, en Espagne, en Tunisie. Vous passez 8 mois au Gabon en 1942 et vous vous y perfectionnez dans l'étude des Anophèles, des Glossines, des Chrysops, des Simulies et des affections qui relèvent de leur transmission. Puis lorsque l'Ecole de Médecine de Hanoï est réorganisée pour être bientôt transformée en Faculté avec un personnel enseignant appartenant à l'Education nationale, c'est sur vous que se porte le choix du Conseil de la Faculté de Paris pour la diriger. Votre vœu est désormais comblé et pendant 13 ans (1933-1946) vous allez donner toute votre mesure. Répandre la culture et la technique française outre-mer, telle est, suivant la juste et profonde expression de M. NOËL BERNARD, la vocation, l'objectif du « Colonial » et lorsqu'il s'agit d'un médecin, c'est en outre faire œuvre charitable, humanitaire et désintéressée. C'est à ce titre que l'Académie des Sciences coloniales, dont la devise « Savoir, Comprendre, Respecter, Aimer » fut la vôtre durant votre présence en Indochine, vous a élu en 1952. Ce que furent vos tribulations au cours du drame qui pour vous commença en 1940 pour ne se terminer que par votre départ définitif de Hanoï en 1947, il n'est que de se reporter au texte de votre leçon d'ouverture du 3 mars 1949 pour s'en rendre compte ; mais ce jour-là, vous avez éprouvé une grande satisfaction doublée d'une légitime émotion lorsque le Doyen L. BINET donna lecture du message de vos anciens collègues de Hanoï qui avaient tenu, en cette solennelle circonstance de votre carrière, à vous assurer de leur constante fidélité.

Menant de pair la recherche et l'enseignement, j'aurais à parler de votre œuvre scientifique, mais j'ai déjà abusé de l'attention de nos collègues et je me limiterai à donner un aperçu de ceux de vos travaux qui relèvent plus spécialement de nos disciplines. Vous avez

en Extrême-Orient étudié la distomatose hépatique, sa répartition au Tonkin, en Annam et en Cochinchine, les mollusques agents de leur transmission. Vous avez démêlé l'écheveau de l'épidémiologie de l'affection humaine connue sous le nom de Sparganose dans laquelle interviennent le chien ou le chat, des cyclops et des grenouilles dont vous avez réalisé l'infestation expérimentale. Vous avez démontré la participation des animaux domestiques dans l'étiologie de la strongyloïdose. Vos travaux sur les filarioses font autorité et vous avez souligné, après votre découverte de *Filaria malayi* en Indochine en 1936, que cette espèce paraissait jouer un rôle spécifique dans l'éléphantiasis des membres tandis que *Filaria bancrofti* serait surtout responsable des accidents cliniques urogénitaux. Vous avez encore apporté la preuve que certains *Culex*, *Anopheles* et *Stegomyia* pouvaient s'infester sur des malades porteurs de microfilaires, développant ainsi les expériences des anciens naturalistes sur la part des moustiques dans la transmission de la filariose. Je ne ferai que citer sans m'y attarder vos plus récentes recherches sur *Plasmodium berghei*, sur l'éosinophilie et la valeur du test de Thorn, vos réflexions pertinentes sur les processus mis en jeu dans la nature sur le comportement biologique des anophèles soumis à l'action des insecticides de contact.

Votre participation active à de nombreux Congrès médicaux, en Extrême-Orient, aux Etats-Unis, vos missions en Polynésie et tout récemment en Turquie font de vous un ambassadeur de la Société de Pathologie Exotique dont le renom ne pourra que gagner par votre accession à sa Présidence. Vous y appartenez depuis 28 ans, vous y avez communiqué nombre de vos travaux. A l'heure présente, nul n'est plus qualifié que vous pour présider à son destin.

De mon côté, soyez assurés mes chers Collègues que mon attachement à notre Institution demeure indéfectible et je terminerai par où j'aurais dû peut-être commencer, en adressant à tous mes vœux fervents de santé et de bonheur dans leurs entreprises et en souhaitant, avec la prospérité de notre Société, le succès du mandat de notre nouveau Président que je convie à venir prendre place à ce fauteuil.

---

## ALLOCUTION DE M. GALLIARD

NOUVEAU PRÉSIDENT

Mes Chers Collègues,

J'ai lu avec soin les allocutions des présidents qui se sont succédé ici même et j'en ai éprouvé une vive déception. Tout ce que je voulais vous exprimer aujourd'hui en effet a été déjà dit en termes excellents par l'un ou l'autre de mes prédécesseurs. Ce que l'un omettait une année son successeur y suppléait les années suivantes. Aussi, découragé, je n'ai vu qu'une chose à faire. Refermer ces différents tomes de notre *Bulletin* et vous ouvrir simplement mon cœur. Du fond du cœur je vous dis merci. Merci pour l'honneur que vous me faites et la joie que vous me donnez. C'est pour moi la consécration d'une carrière qui a été tournée vers les pays tropicaux où j'ai passé les plus belles et passionnantes années de ma vie et où j'aurais voulu demeurer toujours.

Un autre sentiment qu'éprouve le nouvel élu c'est la lourde charge de succéder à ces grands noms de la pathologie exotique. Il y a cinquante ans qu'ALPHONSE LAVERAN fondait notre société. CALMETTE lui succéda, et c'était FÉLIX MESNIL qui présidait quand je vins ici pour la première fois. Puis ce furent MARCHOUX, EMILE BRUMPT, puis SICÉ, trop tôt disparu après une carrière prestigieuse. Je suis heureux de voir aujourd'hui M. ROUBAUD et M. LAUNOY m'a dit hier la raison de son absence. Leur œuvre, leur prestige scientifique ne le cèdent en rien à ceux de leurs prédécesseurs.

Monsieur ROUBAUD je n'ai pas été votre élève au sens que l'on donne à ce mot. Mais ne devient-on pas nécessairement votre disciple quand on aborde n'importe quel sujet d'entomologie médicale ?

Nous savons aussi tout ce que cette société vous doit. Tout ce que M. GIRARD vient de dire de vous nous le pensons tous et nous éprouvons pour vous les mêmes sentiments d'affectueux respect. Personnellement vous m'avez toujours reçu avec amabilité et vous m'avez donné des marques d'estime auxquelles j'ai été très sensible. Je suis heureux de saisir cette occasion pour vous dire ma reconnaissance. Nul plus que moi ne se réjouit que vous ayez accepté de devenir notre président d'honneur.

J'aurais voulu dire à M. LAUNOY combien j'ai toujours été touché de sa très grande bonté pour moi. Peut-être a-t-il reporté sur sa famille les sentiments d'affection qui le liaient à EMILE BRUMPT. Qu'il veuille bien croire à ma bien vive gratitude.

Monsieur GIRARD je veux tout d'abord vous remercier d'avoir évoqué le souvenir de mon Maître, le professeur ÉMILE BRUMPT. Vous l'avez fait de façon émouvante. Je ne veux rien ajouter sinon redire que je lui dois tout et aujourd'hui c'est à lui encore que je dois la joie d'être à cette place devant vous. Et je ne puis me souvenir sans émotion qu'il présida la séance solennelle du 25<sup>e</sup> anniversaire étant en incubation de la fièvre pourprée.

Monsieur le Président je vous remercie également de ce que vous avez dit de moi. Vous avez estimé que j'avais des titres suffisants pour vous succéder. Venant d'un homme dont toute la carrière a été faite de dévouement à la science et que ses découvertes ont rendu célèbre, ces compliments sont pour moi extrêmement flatteurs.

Le Président LAUNOY, en vous donnant l'investiture il y a quatre ans, a rappelé de façon très précise les étapes de votre carrière passée à Madagascar et de votre œuvre scientifique qui est considérable. Qui ne connaît vos travaux sur la peste, sur le dépistage *post-mortem* du bacille de Yersin, sur le rôle du rat dans l'épidémiologie, le rôle de la puce pour la conservation du germe, et surtout vos études fameuses poursuivies avec ROBIC sur la vaccination anti-pestreuse avec des souches à virulence affaiblie qui vous ont permis de préconiser et de faire appliquer cette méthode comme prophylaxie de la peste dans les périodes interépidémiques. Et vous avez montré aussi que malgré les progrès de la chimiothérapie, la sérothérapie restait le traitement de choix des manifestations hypertoxiques. Votre œuvre comporte encore bien d'autres recherches et découvertes, mais ce que je connaissais moins bien ce sont les conditions dans lesquelles vous avez voulu assumer la continuité du fonctionnement du laboratoire de la peste à l'Institut Pasteur à Paris alors occupé. Quand on vous connaît on peut apprécier ce que dut vous coûter cette décision et ce que vous avez sacrifié.

J'ai eu l'avantage de vous connaître mieux au cours de ce voyage que nous fîmes ensemble en 1948 de Paris à New York et pendant le Congrès de Washington. Vous êtes méticuleux et précis. Vous êtes sincère et droit. Vous avez le respect des traditions, mais vous l'unissez à l'esprit d'entreprise et d'innovation. Ces qualités expliquent le succès de votre carrière de médecin, d'homme de science, mais aussi de créateur et d'organisateur. Vous êtes bien de cette trempe de médecins coloniaux dont l'œuvre demeure quoi qu'il advienne et dont la race, je l'espère et j'en suis sûr, ne s'éteindra jamais.

Aussi que vous ayez dirigé cette société de main de maître, c'était à prévoir par vos qualités et cela n'a étonné personne.

Vous avez dit que j'étais un colonial ! Nul compliment ne pouvait me faire plus de plaisir. Je m'honore en effet de l'avoir été, de cœur au début de ma vie, puis plus tard de fait. Et si l'on trouve que ce mot

de colonial a maintenant quelque chose de péjoratif quand il s'agit de politique ou d'administration, il prend au contraire une signification très belle et élogieuse quand il s'agit de la médecine. J'ai vécu des années avec les coloniaux. Les médecins et les pharmaciens des troupes coloniales particulièrement ont été mes collaborateurs sincères et fidèles. Sans eux j'aurais eu du mal à former des médecins et aucun pharmacien ne serait sorti de l'Ecole de Hanoï. Ils sont restés mes amis.

Messieurs, je ne suis pas persuadé que l'état de choses ait tellement changé. Sous prétexte d'évolution, sous le coup d'un accès de mauvaise humeur on ne supprime pas d'un trait de plume un capital qu'il faudrait des dizaines d'années à reconstituer. Et puis les problèmes de l'Afrique sont moins simples que ceux des Caraïbes. Si les institutions changent et ne font même que changer de nom, les hommes restent qui gardent de génération en génération les mêmes traditions de dévouement à la science et à l'homme. L'œuvre immense qu'ils ont accomplie ne sera jamais oubliée. M. GIRARD n'est-il pas une vivante preuve de ce que j'avance ? Nul n'ignore que lorsque à Tananarive l'hôpital perdit son étiquette de « colonial » on l'appela « Hôpital Girard et Robic ».

Messieurs,

Le Président GIRARD vient de dire les difficultés qui se présentent devant nous. Nous avons à faire face à des circonstances nouvelles dues à une évolution politique inéluctable. Il faudra nous y adapter. Il faut que notre Société continue à vivre et à progresser.

Ce qu'il y a de plus regrettable c'est le détachement des pouvoirs publics pour faire face à une situation pourtant prévisible. Comme certains de mes prédécesseurs je constate que la société n'est plus consultée et que les grandes commissions ne sont plus convoquées par le département intéressé. Depuis dix ans le ministère nous ignore. C'eût été pourtant un prétexte pour se faire envoyer tous les renseignements d'ordre médical et épidémiologique et les centraliser. En renforçant le prestige de notre Société ce serait certainement un moyen pour lui de marquer son autorité et l'importance de ses missions futures.

Mais revenons à notre Société. Comme toutes les autres, elle ne peut progresser que de deux façons : d'abord par l'augmentation constante du nombre de ses membres, et ensuite par la diffusion croissante de son *Bulletin*.

Comment l'augmentation du nombre des membres sera-t-elle réalisable dans les conditions futures ? Il faudra que chacun de vous, Messieurs, autour de vous, puisse nous amener quelques nouveaux

collègues. C'est évident. Notre société était en somme un havre pour les médecins coloniaux qui revenaient régulièrement en France et qui nous apportaient le fruit de leur expérience et de leurs travaux. Ils devenaient membres au bout de quelques années. Actuellement nous allons vers la création d'un corps médical local, qu'il soit autochtone ou non. De plus la création des Sociétés médicales comme celles de Dakar est à prévoir. Elles voudront jusqu'à un certain point, garder leur autonomie. Cela incitera peut-être les jeunes médecins de la région à se joindre à elles plutôt que de venir à nous, à moins qu'ils ne s'intéressent à des sujets et des problèmes débordant le cadre étroit de leurs préoccupations de praticiens. Mais ces jeunes praticiens français ou africains auront été nos élèves et c'est à nous de les conseiller et de les diriger.

Quelle sera alors la meilleure formule à adopter ?

M. GIRARD nous a parlé de la filiale de Madagascar. C'est une formule idéale, mais pourra-t-elle se perpétuer ? Le terme de filiale n'est-il pas péjoratif pour certains ? Peut-être pourrions-nous établir une certaine décentralisation, encourager à la création de sociétés locales sous notre égide. Le nom de section serait peut-être préférable. Les relations qui s'établiraient entre ces sections et nous pourraient suppléer à la carence à laquelle je faisais allusion en ce qui concerne les renseignements sanitaires et épidémiologiques sur ces territoires, qui, si nous n'y prenons garde, ne nous parviendront plus.

On pourrait prévoir aussi des réunions, des Assises périodiques comme il en existe ailleurs. Nous aurions un rôle de conseillers. Et ce rôle devrait croître de plus en plus ici même, puisque, du fait des circonstances, la pathologie tropicale a été progressivement transférée sous nos climats.

En dehors de l'accroissement des membres de la société il est bon de s'occuper de la diffusion de notre *Bulletin*.

Voici des chiffres qui montrent l'état actuel des choses : il y a 1.105 abonnements, il y a 288 membres qui reçoivent le *Bulletin*. Il y a en plus 113 échanges gratuits ; en tout cela fait 1.500 exemplaires.

La tenue de notre revue continue à être parfaite et nous veillerons à ce que cela ne change pas, car c'est un facteur déterminant de notre progression. Le système qui a été adopté d'argumenter immédiatement en séance les travaux présentés et de confier au besoin à un membre obligeant, spécialiste de la question, ceux qui semblent un peu particuliers nous semble efficace et remplace avantageusement un comité de lecture. Certains se plaignent de voir nos numéros contenir trop de travaux de systématique pure au détriment de la clinique et de la pathologie. Mais en Afrique, à part quelques pionniers comme M. ROUBAUD, nous sommes venus beaucoup plus tard à l'entomologie médicale que dans les territoires voisins d'influence

anglaise. L'afflux de publications de cet ordre est dû au retard à compenser. D'ailleurs elles servent bien le prestige de la science française.

La diffusion de notre *Bulletin* dans les pays étrangers est également un problème. Ici il y a l'obstacle de la langue et je connais quelques-uns de mes collègues et confrères de certaine langue dans le monde qui préféreraient ignorer jusqu'à la fin de leur vie nos travaux plutôt que de se préoccuper de les faire traduire. J'ai été absolument stupéfait de constater la grande ignorance de spécialistes éminents pour ce qui n'était pas écrit dans leur langue. Je pense donc que pour tous les travaux qui ne sont pas de la systématique pure, il serait bon d'ajouter à nos publications un résumé en anglais comme le font actuellement beaucoup de périodiques.

Ce sont là des détails. Mais ce qui est de première importance c'est la qualité de ce qu'on trouve dans notre revue. Lorsqu'on parcourt les derniers volumes de notre *Bulletin* on constate que les travaux qui sont présentés à nos séances conservent toujours la même valeur. Certes la question du paludisme s'est un peu amenuisée et c'est bien compréhensible. Par contre la lèpre, les rickettsioses, la toxoplasmose sont toujours à l'ordre du jour. J'espère que tous, Messieurs, vous continuerez à nous donner la primeur de vos observations.

Des symposiums organisés sur certains sujets, comme la schistosomose, ont eu un excellent effet. Les revues thérapeutiques sur un sujet donné contribueront à soutenir notre réputation et obligeront les jeunes médecins, encore très ignorants de ces choses, à s'intéresser à nos publications. Et je souhaite tout particulièrement que des sujets de mycologie, science d'actualité, figurent de plus en plus à nos ordres du jour.

MM. ROUBAUD et GIRARD ont déjà exprimé l'intérêt qu'il y aurait à inviter chez nous des anthropologistes, des spécialistes des travaux publics, des techniques sanitaires et agricoles et surtout de l'alimentation. Des séances de discussion avec eux seraient des plus profitables pour l'intérêt général. J'ai connu une époque où, complètement ignorants des problèmes épidémiologiques, certains de ces spécialistes bouleversaient allègrement l'équilibre biologique d'une région et obtenaient évidemment avec des mesures soi-disant sanitaires des résultats diamétralement opposés à ceux que l'on attendait. J'ai perdu la question de vue depuis plusieurs années et je pense que les choses ont changé.

N'oublions pas cependant la question tragique actuelle de la bilharziose en Afrique où les mesures de mise en valeur des terres destinées à améliorer la condition humaine vont provoquer de véritables catastrophes. Là aussi je suis persuadé que nous avons un rôle à jouer de conseillers et d'éducateurs.

Notre Société est une source unique, inégalable de documentation et il est indispensable qu'elle continue à être considérée comme telle. Votre érudition, mes chers Collègues, votre longue pratique de la pathologie tropicale et de ses causes ne doivent pas rester inutilisées et serviront notre but commun.

Je suis convaincu que pour cela notre *Bulletin* conservera l'importance qu'il a toujours eue. Si les Sociétés et les revues doivent se multiplier Outre-Mer, le temps n'est pas encore venu où l'auteur d'un travail important pourra se dispenser de le publier dans nos pages. J'ai toujours gardé le souvenir de ce que me disait, avec une amertume réelle, le professeur BASTIANELLI à Rome, en 1933 : « Tout ce que l'on publie maintenant sur le paludisme je l'ai déjà écrit il y a 25 ans mais dans des feuilles locales dont toute trace a disparu. »

J'ai fait moi-même une expérience du même ordre. J'ai publié pendant dix ans les *Annales de l'Ecole de Médecine de Hanoï*. Elles avaient surtout pour intérêt à mes yeux de souligner l'activité de l'institution et les publications de chaque chaire, et je vois que cette formule a été adoptée aussi par une école de médecine récemment créée. Mais je n'aurais jamais eu l'idée ni la prétention que les travaux de mes collègues et les miens puissent rester sur cette voie de garage et nous nous empressions tous de les communiquer à notre Société.

L'eau va à la rivière et, tant que nous garderons notre pouvoir de diffusion et notre tenue, les travaux viendront à nous et le nombre de nos membres s'accroîtra.

Mes Chers Collègues,

J'espère que vous m'aidez dans ma tâche. Je serai heureux de recevoir vos suggestions. Je réunirai le Conseil le plus souvent possible. Je suis d'ailleurs particulièrement bien entouré par les deux vice-présidents, MM. QUÉRANGAL DES ESSARTS et HENRY MORIN, par MM. DESCHIENS et RIOU, POIRIER et LAMY. Je formule des souhaits très fervents pour que ROBERT DESCHIENS que nous aimons tous, reprenne bientôt sa place parmi nous. M. NICOLLE aura toujours une tâche ingrate. Il continuera j'en suis sûr à se dévouer à elle et je l'en remercie.

Et puis nous devons célébrer le cinquantenaire de notre Société. Je pense que vous serez de mon avis pour donner à cette célébration le plus d'éclat possible ; nous devons le faire par respect pour la mémoire de nos anciens.

Mes chers Collègues si la responsabilité est grande et la tâche ardue ma récompense et mon réconfort seront de vous retrouver une fois par mois dans cette maison qui nous offre si généreusement l'hospita-

talité depuis la fondation de notre Société. J'y ai toujours été si bien accueilli. J'y suis venu bien souvent, et depuis bien des années, quémander une souche, une préparation, des documents variés chez les uns et les autres, à commencer par son Directeur, le professeur TRÉFOUËL, que jé suis heureux de remercier de sa constante amabilité.

Je serai heureux de retrouver ici les assidus, les fidèles et de revoir quelques-uns de ceux que j'ai eu l'occasion de rencontrer au cours de mes voyages. Après une longue expérience je suis arrivé à cette conclusion : les souvenirs que l'on garde de ces voyages ne résultent pas tellement de l'intérêt qu'on y trouve ni de la beauté des paysages, mais plutôt de l'accueil qu'on y a reçu. Toujours cet accueil a été charmant et émouvant.

Ainsi le souvenir de tous les lieux que j'ai visités est associé à celui de figures amies. Il y en a ici autour de moi. Mais il en est beaucoup que je n'ai jamais revues. J'aurais pourtant voulu prouver, dans une faible mesure, ma gratitude à ces amis d'un jour.

Ils liront peut-être ces lignes. Je voudrai qu'ils sachent que je garde leur souvenir gravé dans ma mémoire et dans mon cœur.

---

## ÉLECTIONS

MM. J. MOUCHET et M. SANKALE, élus Membres Titulaires à la séance du 11 décembre 1957, envoient des lettres de remerciements à la Société.

## COMMUNICATIONS

ANTAGONISME EXERCÉ VIS-A-VIS DE *PASTEURELLA PESTIS*  
PAR DES SOUCHES DE *STREPTOCOCCUS*,  
IN VIVO ET IN VITRO

Par GEORGES GIRARD (\*)

Dans la peste bubonique, la présence de microbes pyogènes dans les bubons en voie de suppuration coïncide avec la disparition du bacille pesteux ; cette notion est depuis longtemps classique et nous l'avons maintes fois vérifiée. L'ensemencement du produit de ponction, l'injection aux rougeurs sensibles échouent alors à mettre en évidence le coccobacille spécifique qui aura été aisément isolé à la phase aiguë de la maladie. Cependant l'agent étiologique peut être caractérisé par ces techniques dans des adénites pesteuses plus ou moins anciennes, même suppurées, en l'absence de pyogènes. Nous nous souvenons l'avoir isolé à l'état pur du pus d'une pyomyosite à Tananarive. Une observation de P. DURAND qui remonte à 1931 (1) est à ce point de vue très significative : 16 mois après une atteinte de peste bubonique dont il guérit, le sujet en question se présente porteur d'un petit paquet ganglionnaire dans chacune des aines. Dans celui situé à droite au niveau de l'ancien bubon, l'ensemencement ne donne que des colonies de staphylocoques et le cobaye inoculé avec le broyat de la lésion demeure indemne. A l'opposé, *P. pestis* est obtenue à l'état de pureté d'emblée des adénites de l'aine gauche dont le contenu inoculé comme le précédent à un cobaye le tue de peste aiguë.

Parmi les microbes associés au bacille pesteux, on rencontre également le pneumocoque dont E. DUJARDIN-BEAUMETZ a mis en relief le pouvoir antibiotique sur de nombreuses espèces microbiennes (2).

Nous avons de notre côté étudié son association au bacille de Yersin et souligné la portée de cette symbiose dans l'épidémiologie de la peste pulmonaire (3). C'est de ce précédent travail que nous nous sommes inspiré pour entreprendre les recherches qui sont rapportées dans la présente communication.

(\*) Séance du 12 février 1958.

## FAITS EXPÉRIMENTAUX

Les constatations expérimentales confirment chez l'animal les enseignements de la peste humaine. Lorsque nous étudions sur la souris la valeur des vaccins antipesteux — et nous visons essentiellement celle de la souche E. V. (GIRARD et ROBIC) utilisée comme vaccin vivant, soumise depuis 25 ans à un contrôle permanent — nous sacrifions après 30 jours les animaux qui ont résisté à l'épreuve de virulence. Cette épreuve consistait dans l'inoculation sous la peau de la cuisse d'une dilution déterminée de suspension en eau salée d'un broyat de rate de souris morte de peste septicémique. L'autopsie ne révèle chez la plupart aucune séquelle ; mais il arrive parfois qu'au siège de l'inoculation on découvre une adénite dont la suppuration est plus ou moins avancée. L'ensemencement donne soit du bacille pesteux, soit un coccus gram-positif, exceptionnellement les deux à la fois, et encore à la condition que l'incubation ait lieu à une température n'excédant pas 26° C sans quoi, à 37°, *P. pestis* serait méconnue. Le bacille pesteux peut donc persister vivant et virulent chez des souris immunisées si la lésion locale qu'il provoque n'a pas été envahie par des pyogènes, malgré la suppuration qu'il est à lui seul capable de déterminer comme nous le rappelons ci-dessus à propos du cas de pyomyosite.

L'expérience suivante a commandé nos investigations.

D'après une technique que nous employons couramment pour exalter la vitalité des souches anciennes de *P. pestis* avirulentes dont les repiquages sont généralement difficiles, nous inoculons à 2 cobayes au niveau du flanc par voie *intracutanée* 1 ml. d'une suspension renfermant 1 milliard de germes. Après résorption de la boule d'œdème, un petit nodule se développe au siège de l'inoculation, grossit pendant 3 ou 4 jours pour s'effacer totalement en 10 jours. C'est lorsque son volume est maximum (celui d'une petite noisette) qu'une ponction permet souvent de récupérer par l'ensemencement le germe en cause qui, dans la suite, aura vu sa vitalité accrue. Ces opérations sont naturellement exécutées avec les précautions d'antisepsie et d'asepsie requises. Or, chez l'un de nos cobayes, les ensemencements donnent en eau peptonée un coccus Gram + que nous retrouvons sur gélose et, de part et d'autre, de très rares bacilles pesteux que nous finissons par avoir à l'état de pureté après plusieurs isollements pratiqués à 25° C. Ces cocci Gram + se présentent à la fois en chaînettes et en diplocoques. Il s'agit en fait de deux espèces de *Streptococcus* que notre collègue, R. WAHL que nous remercions vivement de son obligeance, a identifiés comme *Str. sanguis* et *Str. mitis* ; leur culture, entretenue

séparément, est étudiée quant à leur comportement à l'égard de plusieurs souches de *P. pestis*. Nous n'avons qu'à nous conformer aux protocoles expérimentaux de notre travail sur l'association pneumocoque-bacille de Yersin (3) pour constater que les choses se passent exactement de même avec les deux types de streptocoques.

A 37°, l'ensemencement simultané de *P. pestis* ou de *Str. sanguis* ou *mitis* en milieu liquide provoque la croissance rapide du *Streptococcus* et, à moins que *P. pestis* ait été semé très largement, les repiquages après 24 heures ou plus ne permettront pas de la récupérer. Mais si quelques unités de bacilles pesteux ont gardé leur vitalité dans ce milieu et qu'on l'abandonne après 48 heures à 37° à la température du laboratoire, voire à la glacière ( $\pm 5^{\circ}\text{C}$ ), on verra dans les semaines suivantes le bacille pesteux croître sous son aspect classique, grumeaux et voile fragile, sans que pour autant le streptocoque ait complètement disparu, car un repiquage à 37° de cette culture mixte reproduira le processus initial.

Il est pour le moins curieux que ces streptocoques qui ne se conservent pas au-delà de 2 à 3 semaines en culture pure (bouillon) à la température ambiante se maintiennent plusieurs mois en symbiose avec *P. pestis* — comme nous l'avons observé — comme si ce microorganisme leur fournissait les éléments nécessaires à l'intégrité de leur vitalité. Ces expériences ont été répétées avec des résultats identiques sur des souches virulentes et avirulentes de *P. pestis*.

L'antagonisme est mis aisément en évidence si l'on étale une anse de culture de peste en bouillon sur un tube de gélose nutritive inclinée et que l'on touche le centre de ce tube avec une trace de culture de *Str. sanguis* ou *mitis* prélevée sur milieu solide ou liquide. Au niveau de cette touche, une zone de 5 à 10 mm. de diamètre apparemment vierge de culture cernera celle très discrète du streptocoque, laquelle contraste vivement avec la culture de peste florissante au-delà de la zone d'inhibition (fig. 1). L'aspect est celui que revêt un tube de gélose ensemencé sur sa totalité avec une souche détectrice du bactériophage d'une souche lysogène dont une touche a été portée en un point de la surface. Mais le mécanisme du phénomène est tout différent car l'antagonisme streptocoque-bacille pesteux n'est pas imputable à un bactériophage; les filtrats de culture de streptocoque, à l'inverse des filtrats de souches lysogènes, ne contiennent pas trace de principe lytique et sont sans effet sur la croissance de *P. pestis*. Comme cela se passe pour le pneumocoque, le phénomène est lié à la vitalité du streptocoque.

Cet antagonisme de *Str. sanguis* et *Str. mitis* qui s'est manifesté aussi avec deux souches de la collection du docteur WAHL se



Fig. 1. — Une anse de culture de *P. pestis* a été étalée sur deux tubes de gélose nutritive.  
A gauche : tube témoin ; à droite : une touche a été faite au centre avec une trace de culture  
de Streptocoque (*S. mitis*). Noter la zone d'inhibition autour de la culture discrète du  
streptocoque.



produit également sur *Pasteurella aviseptica*, mais non sur *Pasteurella pseudotuberculosis*, *V. cholerae* ou *S. Eberthi*.

Ces faits étaient acquis lorsque nous avons fait une nouvelle constatation qui corrobore la précédente. Sur les frottis de poumons d'un cobaye mort de peste aiguë et dont la rate fourmillait de bacilles pesteux nous n'avons vu à l'examen microscopique que des cocci Gram + en abondance et de très rares bacilles pesteux. Ce coccus isolé en culture était encore un *Streptococcus* du groupe *mitis* (docteur WAHL) dont le pouvoir d'inhibition se manifestait *in vitro* comme il s'était manifesté dans le poumon de l'animal.

#### COMMENTAIRE

E. DUJARDIN-BEAUMETZ dès 1932, avant de découvrir le pouvoir antibiotique du pneumocoque sur la plupart des microorganismes avait signalé cette action inhibitrice chez une variété de staphylocoque vis-à-vis de germes Gram + et de germes acido-résistants (4). Il avait ensuite (5) observé un phénomène analogue avec certains streptocoques, mais encore sur les mêmes bactéries, et enfin un spectre antibiotique plus élargi et affectant des germes Gram + et Gram — chez un microcoque saprophyte qu'il dénomma *Micrococcus antibioticus* ou « antibiocoque » faute de n'avoir trouvé aucune description de ce curieux coccus. L. LE MINOR et Y. CHABBERT (6) devaient ultérieurement démontrer que ce microorganisme rentrait dans la catégorie des germes producteurs de peroxyde et eux-mêmes peu sensibles à  $H_2O_2$ . Nous n'avons pas étudié le mécanisme d'action des *Streptococcus* pas plus que celui des pneumocoques et ne pouvons dire si leur principe antibactérien s'identifie à l'eau oxygénée. Il est certes connu que des pneumocoques et des streptocoques sont producteurs d' $H_2O_2$  mais L. COTONI et H. FLOCH (7) qui, après les travaux de DUJARDIN-BEAUMETZ avaient porté leur attention sur le mécanisme d'inhibition des pneumocoques, notamment sur le développement de *B. subtilis*, hésitèrent à ne voir que dans la production d' $H_2O_2$  l'origine du processus. Ils avaient en effet noté que certains échantillons de pneumocoque ne produisant pas de peroxyde se montraient antibiotiques à l'égard de *B. subtilis* tandis que des streptocoques lactiques producteurs de peroxyde n'entraient pas la multiplication de ce microbe. Mais encore, ce problème est resté étranger à nos préoccupations.

Si cet antagonisme microbien dont le rôle dans les défenses de l'organisme contre l'infection, pressenti par PASTEUR (8) a été surtout étudié *in vitro*, ses manifestations *in vivo* sont difficilement appréciables et mesurables. Dans l'exemple de la peste bubonique,

tout se passe comme si les streptocoques (aussi bien que les pneumocoques et peut-être certains staphylocoques) étaient mobilisés pour entraver au siège principal de l'infection la multiplication de l'agent étiologique. Commensaux habituels de notre organisme qui les supporte sans dommage apparent, leur intervention n'est pas due à une contamination accidentelle de provenance extérieure. Le déterminisme de cette action nous échappe et d'aucuns en tireraient argument à l'appui du principe de finalité. Qu'il nous suffise, sans autres commentaires, de rapporter l'enseignement concordant des faits naturels et expérimentaux consignés dans cette communication.

### RÉSUMÉ

Certains streptocoques, *Str. sanguis* et *Str. milis* notamment, possèdent un pouvoir inhibiteur à l'égard de *Pasteurella pestis* et d'autres pasteurelles *sensu stricto*. Cette action rentre dans le cadre général de l'antagonisme microbien, indépendant de la bactériophagie. L'expérimentation confirme les constatations faites communément dans la peste bubonique humaine où la présence de microbes pyogènes dans les bubons entraîne la disparition progressive du bacille pesteux et favorise la guérison du malade.

L'auteur souligne l'analogie de ses observations à celles de son travail antérieur sur l'association pneumocoque-bacille de Yersin.

*Institut Pasteur de Paris.*

### BIBLIOGRAPHIE

- (1) DURAND (P.). — Un cas de peste chronique ayant duré 17 mois. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1931, 20, 77.
- (2) DUJARDIN-BEAUMETZ (E.). — Propriétés antibiotiques du pneumocoque. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, 124, 690.
- (3) GIRARD (G.). — L'association pneumocoque-bacille de Yersin. *Ann. Inst. Pasteur*, 1946, 72, 708.
- (4) DUJARDIN-BEAUMETZ (E.). — Action antibiotique d'une variété de staphylocoque à l'égard des bacilles gram-positifs et acidorésistants. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, 110, 1210.
- (5) DUJARDIN-BEAUMETZ (E.). — Action antibiotique exercée *in vitro* par certains streptocoques et en particulier par un microcoque saprophyte. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, 117, 1178.
- (6) LE MINOR (L.) et CHABBERT (Y.). — Etude de diverses souches de *Micrococcus antibioticus*. *Ann. Inst. Pasteur*, 1949, 76, 32.
- (7) COTONI (L.) et FLOCH (H.). — Sur le diagnostic différentiel des pneumocoques, streptocoques et entérocoques. *Ann. Inst. Pasteur*, 1939, 62, 133-167. Cf : page 150, Pouvoir empêchant sur le développement de *B. subtilis*.
- (8) PASTEUR (L.) avec coll. de JOUBERT (J.). — Charbon et septicémie. *C. R. Acad. Sci.*, 1877, 85, 101.

## CONTRIBUTION A LA CHIMIOTHÉRAPIE-RETARD DE LA LÈPRE PAR L'HYRGATHIONE

Par R. TOUZIN et R. BOCAT (\*)

Ayant entrepris le traitement de la lèpre au moyen d'injections espacées d'Hyrgathione (suspension à 25 o/o de D. D. S. dans le chaulmoograte d'éthyle gaïacolé, avec monostéarate d'aluminium) nous avons cherché à espacer les injections au maximum tout en conservant chez les malades une sulfonémie minima active de l'ordre de 1 mg. de D. D. S. par litre de sang.

La posologie normale prévue à l'Hyrgathione étant de 5 cm<sup>3</sup> soit 1 g. 25 D. D. S. tous les 15 jours, nous avons été amenés à envisager l'injection mensuelle de 2 g. 50 D. D. S. soit 10 cm<sup>3</sup> d'Hyrgathione (cette injection étant faite dans les muscles de la fesse). Ce traitement a été entrepris sur une vingtaine de malades et la sulfonémie a été régulièrement suivie sur six d'entre eux pendant trois mois consécutifs.

Si l'injection de 1 g. 25 D. D. S. en suspension dans 5 cm<sup>3</sup> de chaulmoograte d'éthyle est suivie d'une sulfonémie régulière sans clocher sulfonémique important (1) il n'en est plus de même avec les injections de 2 g. 50 de D. D. S. Sur les six malades régulièrement suivis nous avons obtenu quatre clochers sulfonémiques importants (15-17,5-14-17 mg. o/oo) quarante-huit heures après l'injection suivis d'une chute rapide; on ne trouve plus que 4 à 6 mg. D. D. S. o/oo au bout du 7<sup>e</sup> jour pour atteindre 2 mg. 5 vers le 15<sup>e</sup> jour; à partir de la 3<sup>e</sup> semaine la chute est plus lente, elle atteint 2 mg. vers le 20<sup>e</sup> jour pour tomber à 1 mg. au 30<sup>e</sup> jour.

Chez deux malades nous avons enregistré des clochers sulfonémiques après l'injection, moins importants, ne dépassant pas 10 mg. o/oo D. D. S. avec une plus grande régularité d'élimination sanguine (les graphiques de la figure 1 établis au moyen des dosages hebdomadaires reflètent ces éliminations).

Devant ces clochers sulfonémiques importants suivis d'une chute relativement rapide du taux de sulfone dans le sang, nous avons été amenés à envisager une posologie intermédiaire et à pratiquer des injections mensuelles de 8 cm<sup>3</sup> d'Hyrgathione soit 2 g. D. D. S.

(\*) Séance du 12 février 1958.

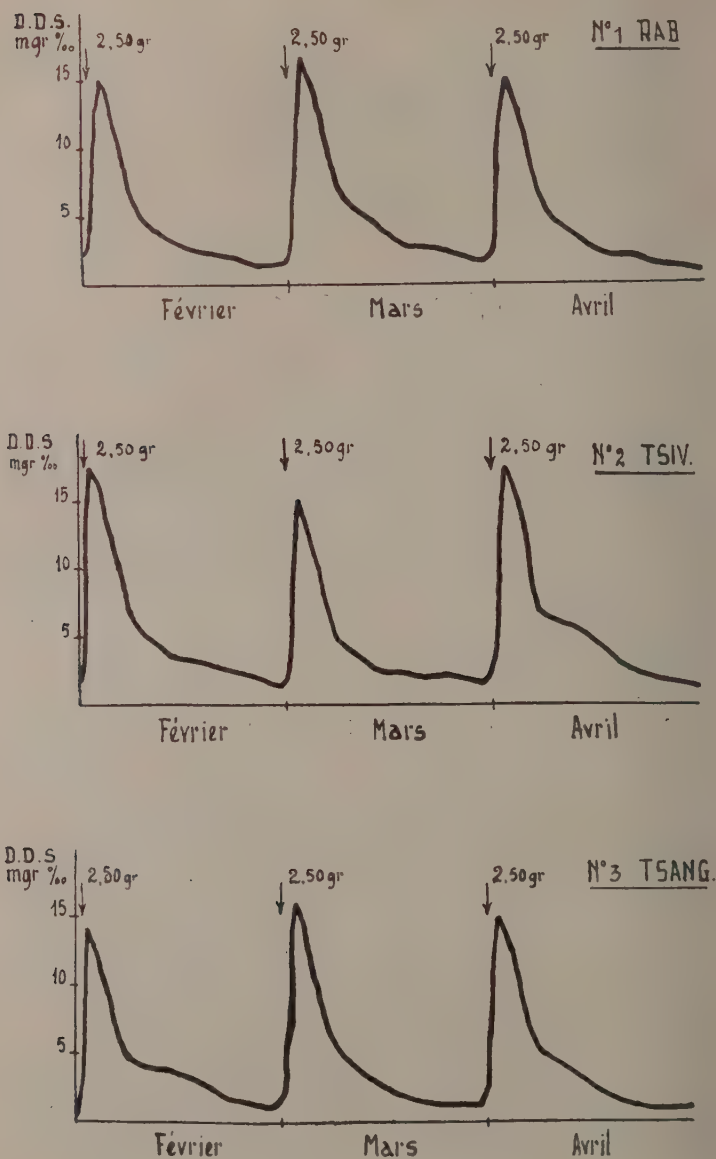


Fig 1.

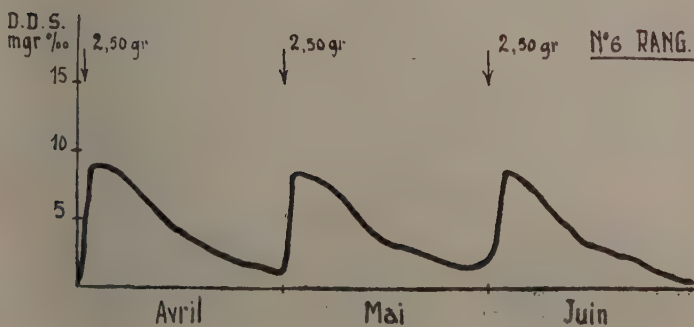
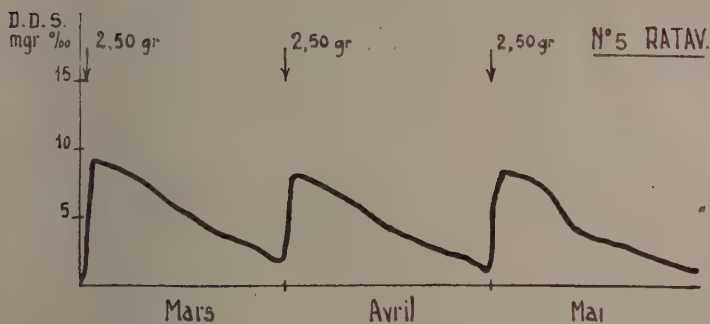
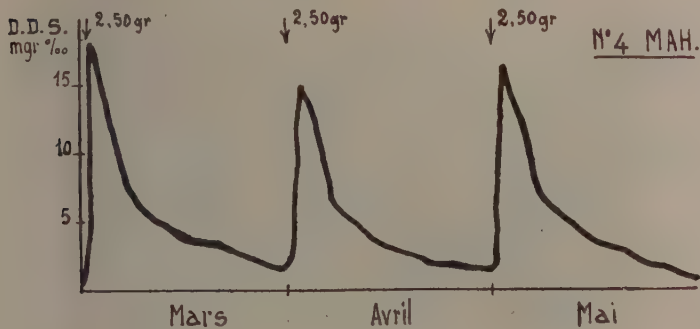


Fig. I (Suite).

Aire de Sulfonémie (une injection de 2 gr DDS.)  
soit 8<sup>cc</sup> Hyrgathione  
en trait plein : moyenne des dosages.

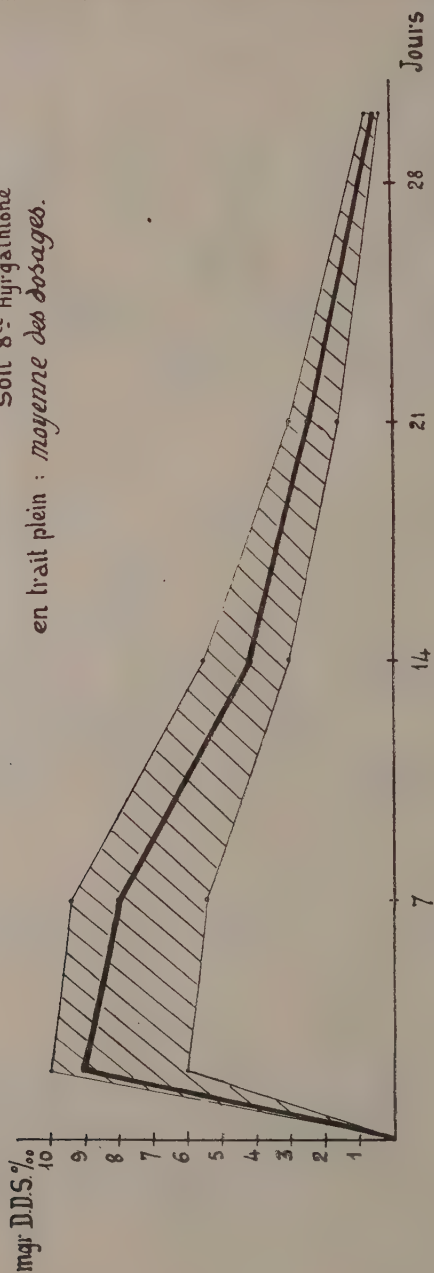


Fig. 2.

Six malades ainsi traités furent également suivis pendant trois mois consécutifs au point de vue sulfonémie. Si un clocher sulfonémique est également observé 48 heures après l'injection, il est sensiblement réduit puisqu'il ne dépasse pas 10 mg. 0/00 D. D. S. et parfois n'atteint que 6 mg. 0/00. La chute qui suit ce clocher est relativement moins rapide puisqu'au 18<sup>e</sup> jour on trouve encore des taux de 2,5 mg. 0/00 D. D. S. et qu'on atteint 1 mg. 5 vers le 25<sup>e</sup> jour; par contre on ne trouve jamais plus de 1 mg. au 30<sup>e</sup> jour. Ici aussi nous avons observé chez un malade des clochers sulfonémiques réduits (6 mg. 0/00) suivis d'une chute plus régulière : ce qui semble prouver que chaque malade réagit différemment aux injections massives de D. D. S. (les graphiques de la figure 3 donnent l'allure générale des courbes d'élimination sanguine obtenues avec des injections mensuelles de 2 g. de D. D. S.).

Il ressort de ce travail préliminaire que l'injection massive de D. D. S. n'assure pas une sulfonémie régulière; si les injections bimensuelles de 5 cm<sup>3</sup> de D. D. S. dans le chaulmoograte d'éthyle donnent une sulfonémie sans clochers sulfonémiques importants (2), des doses plus fortes font apparaître des clochers sulfonémiques surtout importants pour une injection de 2 g. 5 D. D. S.; cependant ces observations montrent qu'il est possible de pratiquer des injections mensuelles puisque d'une part les taux élevés de sulfone enregistrés 48 heures après l'injection sont très bien supportés et que d'autre part ce n'est qu'à la fin de la 3<sup>e</sup> semaine que la sulfonémie descend au-dessous de 2 mg. 0/00.

Il semble donc qu'il y aurait intérêt à choisir, dans le cas d'une thérapeutique mensuelle à l'Hyrgathione, la dose de 2 g. D. D. S., soit 8 cm<sup>3</sup> de la suspension à 25 0/0. Si cette dose n'assure qu'une sulfonémie relativement basse à la fin de la 4<sup>e</sup> semaine, par contre elle évite des clochers sulfonémiques trop importants. Seules les observations cliniques faites sur une plus longue période d'expérimentation pourront faire choisir entre ces deux posologies; d'ailleurs en utilisant la posologie de 8 cm<sup>3</sup> d'Hyrgathione mensuelle on peut considérer la 4<sup>e</sup> semaine comme une période de repos au cours de laquelle le malade est assuré d'une sulfonémie d'entretien, sulfonémie qui, pour certains auteurs, est encore active sans provoquer de sulfono-résistance (3, 4).

*Note.* — La technique de dosage de la 4-4'diaminodiphényl sulfone dans le sang utilisé pour ce travail a été celle de BROWLEE et SIMPSON modifiée par Mlle RAYNOUX et JARDIN (2). Les dosages ont été pratiqués sur le plasma citraté.

*Hôpital principal de l'A. M.  
Tananarive.*

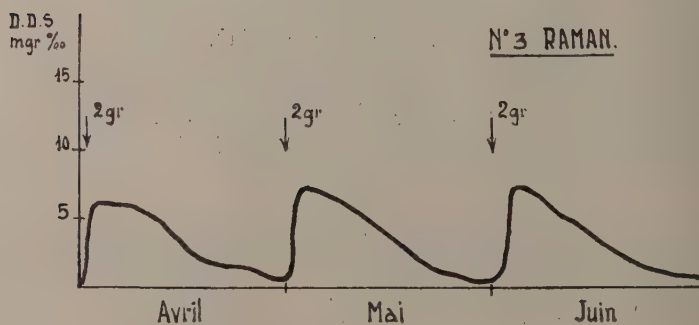
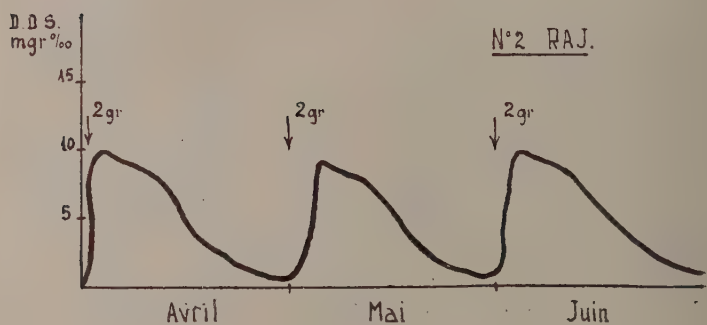
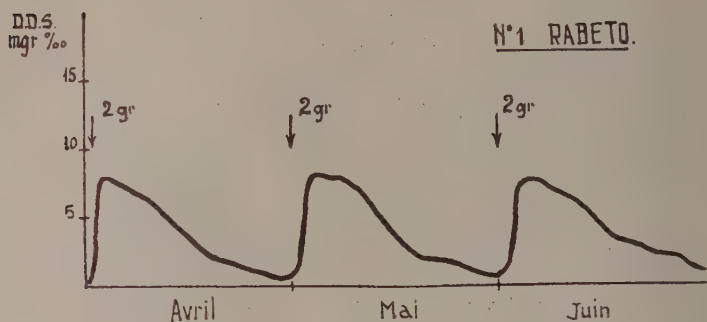


Fig. 3.

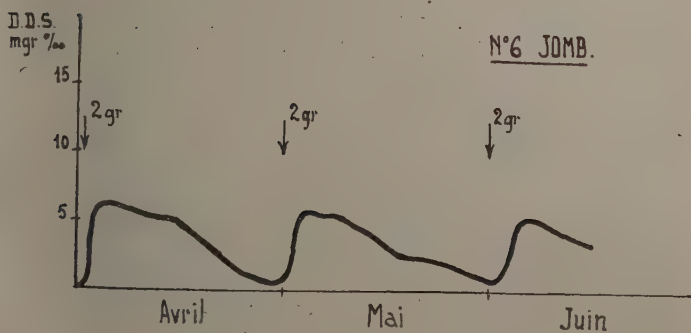
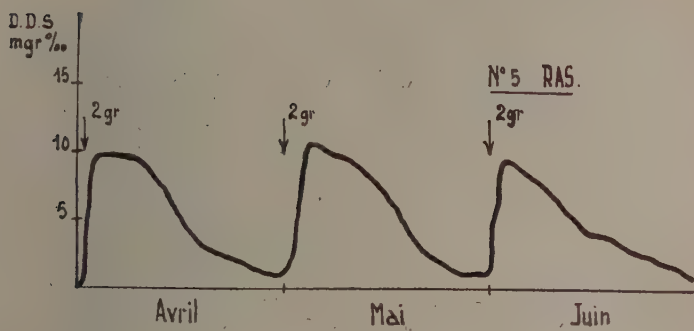
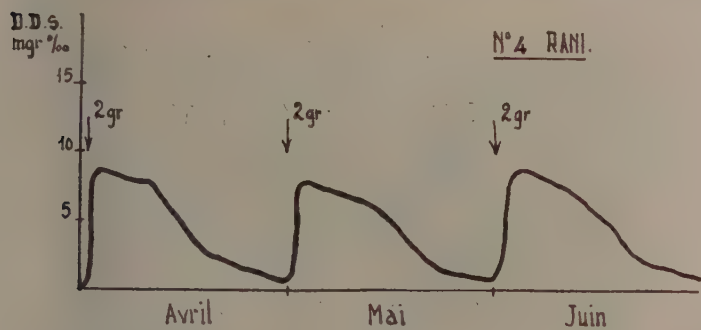


Fig. 3 (Suite).

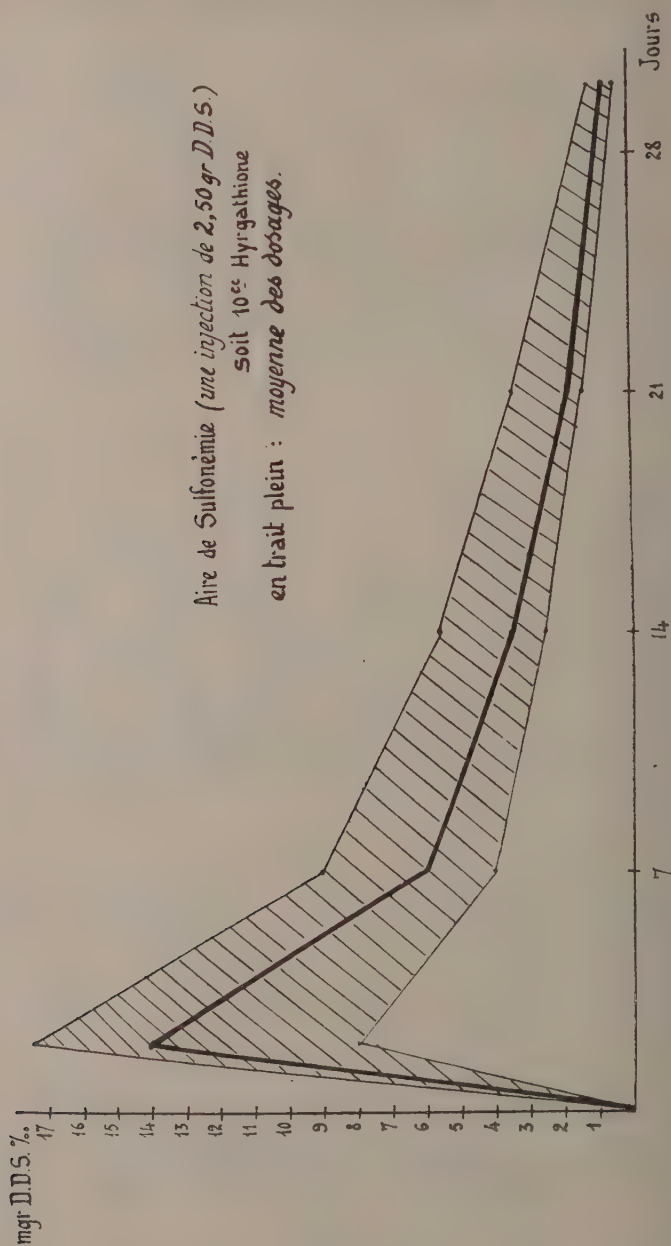


Fig. 4.

## BIBLIOGRAPHIE

- (1) LAVIRON, LAURENT et SCHNEIDER. — Traitement de la lèpre par les injections espacées de D. D. S. dans le chaulmoograte d'éthyle. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1951, **44**, 5-6, 285-289.
- (2) LAVIRON, LAURENT et JARDIN. — Contribution à l'étude de la chimiothérapie retard dans la lutte antilépreuse en A. O. F. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1954, **47**, 127-139.
- (3) FLOCH et GÉLARD. — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1954, **47**, 1-38.
- (4) FLOCH. — *Archives Institut Pasteur de la Guyane*, 1955-1956, **4**, 359.

### UN PHÉNOMÈNE D'ALLERGIE PULMONAIRE SPÉCIFIQUE CHEZ LE LAPIN AVEC *RICKETTSIA PROWAZEKI*

Par FRANCIS ROGER et ANNIE ROGER (\*)

La pratique courante du test de neutralisation du virus épidémique dans la peau du lapin selon la technique de P. GIROUD (1) nous a conduits, par le seul fait du hasard, à un encombrement de nos écuries par des animaux immuns à un moment où, précisément, les lapins neufs nous faisaient, par ailleurs, défaut en raison de l'épidémie de myxomatose.

Nous avons alors songé à récupérer les animaux immuns pour la production du vaccin anti-épidémique.

Pour cela, nous nous sommes livrés à quelques essais préliminaires : les animaux que nous avons étudiés agglutinaient tous *R. prowazeki* à un titre moyen de 1/1.280 et ils avaient une intradermo-réaction positive.

Bien que nous n'ayons jamais dépassé le stade de l'expérimentation préliminaire, de nouveaux arrivages de lapins ayant ensuite suffi aux besoins de la production, nous croyons cependant utile de rapporter brièvement les résultats que nous avons alors obtenus.

La culture rickettsienne a toujours été très importante dans le poumon des animaux immuns — ce qui n'est pas pour nous surprendre étant donnée la dose massive de l'inoculum et la déficience relative des immunités au niveau de l'épithélium pulmonaire avec les rickettsies (2).

Mais, et c'est le fait le plus intéressant, le poids des poumons était 2 à 3 fois plus considérable chez les animaux immuns que chez les animaux neufs.

L'hypersensibilité spécifique vis-à-vis des rickettsies est donc

(\*) Séance du 12 février 1958.

indiscutablement décelable non seulement au niveau du derme mais encore au niveau de l'appareil respiratoire.

Ce fait curieux est, à notre connaissance, le premier exemple expérimental d'un processus pathologique viscéral, lié, avec les rickettsies, à un mécanisme spécifique d'allergie.

*Service des Rickettsies de l'Institut Pasteur*  
(docteur PAUL GIROUD).

#### BIBLIOGRAPHIE

1. GIROUD (P.). — *Biol. Méd.*, 1947, 36, 1-18.
2. ROGER (F.) et ROGER (A.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1956, 49, 241-242.

### NOUVELLE CONTRIBUTION A L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DES EXANTHÈMES DANS LES RICKETTSIOSES. LEURS CONDITIONS DE PRODUCTION CHEZ LE LAPIN AVEC *RICKETTSIA CONORI*. LEUR RELATION AVEC DES PHÉNOMÈNES ALLERGIQUES

PAR FRANCIS ROGER et ANNIE ROGER (\*)

Nous savions déjà que l'inoculation de *R. conori* dans le derme du lapin est capable de reproduire la « tache noire » si fréquemment observée en clinique humaine après piqure de tique, dans les conditions naturelles de transmission de la fièvre boutonneuse.

Mais, jusqu'ici, il avait été impossible à notre connaissance d'obtenir chez cet animal un autre phénomène non moins caractéristique de la fièvre boutonneuse humaine : l'exanthème.

C'est ce dernier que nous nous sommes donc attachés à reproduire. Pour cela, nous avons opéré sur 2 séries d'animaux : les uns ont été inoculés dans le derme (en 6 points séparés) et les autres dans le péritoine (en 1 seule fois), mais toujours avec une même quantité de rickettsies.

Nous avons choisi le lapin fauve de Bourgogne en raison de sa prédisposition toute particulière aux exanthèmes, dont nous avons précédemment pu nous rendre compte avec *R. burneti* (1), et que nous avons pu alors attribuer à une réactivité vasculaire considérable qui revêt indiscutablement un caractère racial. Nous avons pris des lapins de 3 kg. et nous les avons tondus à la tondeuse électrique qui ne provoque aucune irritation cutanée.

Les animaux ont ensuite reçu chacun l'équivalent d'une membrane vitelline, le titre moyen infectant des membranes avant puri-

(\*) Séance du 12 février 1958.



Fig. 1. — Exanthème maculo-papuleux obtenu après inoculation péritonéale de *R. conori*.  
(Service photographique de P. MANIGAULT à l'Institut Pasteur).



fication s'élevant à  $10^{-6}$ . Cependant, nous n'avons jamais utilisé un inoculum « brut » afin d'éviter l'interférence possible de fractions antigéniques non spécifiques provenant de l'œuf. Nous avons donc constamment eu recours à une purification relative des suspensions par centrifugation différentielle et nous avons finalement inoculé un culot rickettsien lavé, en suspension dans de l'eau physiologique et contenant la totalité des rickettsies des membranes.

Dans ces conditions de purification, le titre final des suspensions est cependant considérablement diminué par rapport à celui des suspensions brutes et le dosage dans la peau ne permet plus de constater alors qu'un titre limite 100 fois moins élevé ( $10^{-4}$  en moyenne). Nous avons vu, par ailleurs, les causes de cette diminution du titre des suspensions qui n'est pas due à une élimination de rickettsies mais au rejet de fractions tissulaires responsable d'une véritable « activation » des germes (2).

Chez aucun lapin, nous n'avons constaté de variations pondérales après l'inoculation, à la différence de ce que nous avons observé avec *R. burneti*. La température des animaux inoculés dans le péritoine est également demeurée normale ; elle s'est, au contraire, élevée à  $40^{\circ}8$  en moyenne au 3<sup>e</sup>, 4<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> jour chez les animaux inoculés dans le derme.

*Pourtant, c'est uniquement chez les lapins inoculés dans le péritoine que nous avons constaté des exanthèmes.*

Ceux-ci sont apparus vers le 5<sup>e</sup> jour et ils se sont présentés avec un aspect maculo-papuleux, par points séparés ; ils étaient localisés dans la région dorsale supérieure. Les jours suivants, le nombre des papules a augmenté progressivement et c'est seulement au 8<sup>e</sup> jour que sont apparues les plus tardives. A ce moment, les premières papules avaient déjà évolué notablement et certaines montraient une desquamation furfuracée : les différentes lésions traduisaient donc bien par leur aspect clinique inhomogène leurs réelles différences d'âge. La disparition complète de l'exanthème a demandé une dizaine de jours.

Nous avons donc constaté un exanthème chez les seuls animaux qui n'ont présenté aucune évolution fébrile (les lapins inoculés par voie péritonéale) et l'exanthème a constitué chez eux le seul symptôme clinique de la maladie.

En revanche, les exanthèmes ont fait constamment défaut chez les animaux inoculés dans le derme et qui ont présenté une symptomatologie fébrile (\*).

(\*) La différence dans la gravité de la maladie selon le mode d'inoculation avec *R. conori* paraît provenir d'une différence dans les cultures : nous n'avons pas, en effet, observé de rickettsies dans le péritoine alors qu'il y en avait toujours au 4<sup>e</sup> jour dans les nécroses du derme.

*Il nous a donc semblé qu'il était possible de dissocier avec R. conori, la maladie générale de la constitution des exanthèmes, et cela, grâce au simple usage de 2 modes distincts d'inoculation [Le phénomène est donc encore plus net ici qu'avec R. burneti où c'est seulement la maladie fébrile la plus bénigne — celle qui résulte, cette fois, de l'inoculation dans le derme — qui a seule permis l'observation des exanthèmes].*

Nous avons donc pensé que les exanthèmes résultaient avec *R. conori* d'un mécanisme tout à fait distinct de celui mis en jeu dans la production des symptômes fébriles de la maladie et, en relation avec ce que nous avons appris du mécanisme allergique des exanthèmes avec *R. burneti*, nous avons cherché immédiatement à nous renseigner sur l'allergie des lapins boutonneux.

Nous avons donc éprouvé tous nos animaux par voie dermique avec un antigène purifié par centrifugation différentielle puis agitation en présence d'éther selon la technique de CRAIGIE (et formolé à 2 0/00). L'intradermo-réaction a été pratiquée avec une dose égale à la moitié de la dose capable par elle-même de provoquer une réaction spontanée chez un lapin neuf et nous avons choisi le 15<sup>e</sup> jour de l'inoculation pour tous les tests d'allergie, c'est-à-dire le moment précis où on constate ordinairement l'extinction des exanthèmes.

Nous avons ainsi pu constater que seuls les animaux inoculés dans le péritoine (et qui avaient seuls aussi présenté des exanthèmes) avaient une intradermo-réaction positive (nodule moyen à la 48<sup>e</sup> heure de 30 mm. de diamètre sur 10 mm. d'épaisseur au pincement).

*Une fois de plus, les exanthèmes rickettsiens nous ont donc paru en étroite corrélation avec des phénomènes allergiques beaucoup plus qu'avec l'infection rickettsienne proprement dite.*

*Service des Rickettsies de l'Institut Pasteur  
(docteur PAUL GIROUD).*

#### BIBLIOGRAPHIE

1. ROGER (F.), GIROUD (P.), LE GAC (P.) et ROGER (A.). — Démonstration expérimentale des exanthèmes à *Rickettsia burneti*. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1956, **49**, 423-429.
2. ROGER (F.) et ROGER (A.). — Une notion nouvelle sur le pouvoir pathogène des Rickettsies, l'influence de substances associées d'origine cellulaire : « le phénomène d'activation ». *Acad. Sc.* Séance du 23 décembre 1957.

**FIXATION D'ANTICORPS MULTIPLES  
PAR DES PARASITES RECUEILLIS  
SUR DES ANIMAUX SAUVAGES ET DOMESTIQUES  
(RATS, LAPINS, CHIENS, BOVINS)**

Par PAUL LE GAC, PAUL GIROUD et JACQUES COLAS-BELCOUR (\*)

Au cours de nos prospections sur les rickettsioses en 1952 en Oubangui-Chari, il nous a été donné, comme nous l'avons déjà rapporté devant cette Société (1), d'observer que 74 sur 128 sérums d'un lot important d'animaux domestiques (bovins, ânes, chiens, chèvres, moutons), agglutinaient à la fois *Rickettsia conori* et *Rickettsia prowazeki* à des taux significatifs. Nos constatations laissant supposer que ces animaux avaient été en rapport avec l'antigène correspondant, semblaient nous autoriser à poser la question suivante : les animaux domestiques peuvent-ils être des réservoirs de virus épidémique ? D'autant plus que des faits analogues ont été signalés par ailleurs par l'un de nous avec J. JADIN (2).

Cette question qui n'avait pas encore été soulevée, allait recevoir quelques années plus tard une réponse affirmative de Mme RUTH REISS-GUTFREUND (3), qui réussit à Addis-Abéba à isoler de jeunes animaux plusieurs souches présentant indiscutablement les caractères de *Rickettsia prowazeki*.

Au moment où nous pratiquions ces agglutinations, nous n'avions aucune raison impérative d'accepter d'emblée cette hypothèse, aussi avons-nous avancé que ce comportement vis-à-vis du virus épidémique correspondait à la présence d'un virus du groupe bouton-neux-pourpré : cette présomption ne nous paraissait nullement paradoxale, d'autant plus que nous avions déjà montré, il y a quelques années (4), la parenté sérologique de la fièvre boutonneuse et du typhus épidémique. Rappelons que dans 10 cas de fièvre boutonneuse et sur 20 prélèvements de sérum, nous avons obtenu 13 fois des résultats très fortement positifs, allant de 1 : 80 à 1 : 1.280 vis-à-vis du typhus épidémique.

Mais il ne s'agissait là que d'antigènes de type épidémique et de type boutonneux, nous avons vu depuis que nous pouvions aussi avoir des résultats positifs sur la souche murine. Nous avons alors des syndromes de fièvre boutonneuse, qui pour certaines régions, répondaient à l'antigène épidémique en même temps qu'à l'antigène boutonneux, tandis que pour d'autres, ils réagissaient sur l'antigène

(\*) Séance du 8 janvier 1958.

murin. On pouvait se demander s'il s'agissait de l'évolution d'un caractère d'une souche, ou de la coexistence de deux types d'éléments virulents.

La coexistence de deux types d'éléments virulents est prouvée actuellement par nos constatations faites, soit avec *Rickettsia bur- neti*, soit avec le groupe psittacose; nous avons pu voir la coexistence d'éléments divers qui n'ont aucun caractère commun.

Nous avons rapporté ici même l'isolement de parasites d'agents multiples. Nous pouvions dire, à ce moment, que les tiques étaient de véritables agents doubles.

Les expériences que nous allons rapporter ont été faites en 1948 et c'est à cause du résultat obtenu que nous avons différé leur publication; on ne nous accusera pas d'agir sans réflexion. Ces constatations viennent à l'appui, si cela était nécessaire, de la réalité d'antigènes multiples chez les vecteurs ou parasites témoins.

Nous avons employé une technique analogue à celle qui nous a servi avec JEAN JADIN (5) pour la détection rapide du virus typhique chez des ectoparasites par l'absorption des agglutinines spécifiques.

On met en contact des dilutions de sérum avec des doses constantes d'antigènes, après agitation et contact. Le sérum dilué, centrifugé est testé vis-à-vis des divers antigènes pour contrôler la baisse constatée.

Le tableau ci-dessous résume les résultats obtenus vis-à-vis de *Spilopsyllus cuniculi*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Hyalomma excavatum*, *Dermacentor marginatus* (?) et *Nosopsyllus fasciatus*.

*Lots de parasites utilisés.*

| Parasites                             | Hôtes    | Origine                 | Fixation.<br>Nombre de dilution, indice 2 |    |   |   |
|---------------------------------------|----------|-------------------------|-------------------------------------------|----|---|---|
|                                       |          |                         | TH                                        | TM | B | Q |
| <i>Spilopsyllus cuniculi</i> . . .    | Lapin    | Cazaux (Gironde)        | 2                                         | 0  | 0 | 0 |
| <i>Nosopsyllus fasciatus</i> . . .    | Rat      | Id.                     | 3                                         | 0  | 0 |   |
| <i>Spilopsyllus cuniculi</i> . . .    | Lapin    | Bozon (Var)             | 2                                         | 3  | I | 0 |
| <i>Rhipicephalus sanguineus</i> . . . | Id.      | Gratadis (Var)          | 0                                         | 0  | 0 | 0 |
| <i>Rhipicephalus sanguineus</i> . . . | Chien    | Fournel (Var)           | 2                                         | 2  | I | 2 |
| <i>Hyalomma excavatum</i> . . .       | Chasseur | Id.                     | 2                                         | I  | 0 | 4 |
| <i>Hyalomma excavatum</i> . . .       | Id.      | Id.                     | 4                                         | 2  | 0 | 4 |
| <i>Dermacentor marginatus</i> (?) .   | Vaches   | Lusignac<br>(Charentes) | 3                                         | 2  | I | 3 |

Les broyages de *Spilopsyllus cuniculi*, venant du lapin, et de *Nosopsyllus fasciatus*, venant du rat, et prélevés par le docteur

Bousquet dans la région de Cazaux (Gironde), fixent deux ou trois dilutions de sérum antityphus épidémique, mais restent négatifs vis-à-vis des anticorps murin, boutonneux et fièvre Q.

Par contre, *Spilopsyllus cuniculi* recueilli sur lapin sauvage à Bozon (Var) fixe l'anticorps épidémique, murin, boutonneux et aucunement l'antigène *Rickettsia burneti*.

Un lot de *Rhipicephalus sanguineus* prélevé sur lapin à Gratadiès (Var) ne fixe aucun antigène et deux lots prélevés sur chien de la région de Fournel (Var) fixent tous les antigènes utilisés.

Deux lots d'*Hyalomma excavatum* recueillis sur des chasseurs fixent l'antigène épidémique, murin et burnetien et pas du tout l'antigène boutonneux.

Enfin, un lot de *Dermacentor marginatus* (?) prélevé sur des vaches dans les Charentes par notre collègue TISSEUIL fixe les quatre antigènes.

En résumé, ces absorptions pratiquées avec *Rhipicephalus sanguineus*, *Hyalomma excavatum*, *Dermacentor marginatus* (?), *Nosopsyllus fasciatus* et *Spilopsyllus cuniculi*, permettent de déceler sans aucun doute la présence de plusieurs antigènes sur un seul vecteur, certains très différents comme *Rickettsia burneti* sont mis en évidence sans discussion. Les réponses sérologiques sur les antigènes épidémique, murin et boutonneux peuvent indiquer, soit la présence de l'un d'eux, soit l'évolution d'un virus vers un type particulier.

Parallèlement à ces réactions, nous avons systématiquement pratiqué des examens directs des broyats de ces parasites après coloration au Macchiavello pour la mise en évidence des rickettsies. Nous avons noté les observations suivantes :

- *Spilopsyllus cuniculi* : présence de rickettsies dans les deux lots, provenant l'un de la Gironde et l'autre du Var ;

- *Rhipicephalus sanguineus* : présence de rickettsies dans cinq lots sur douze ; quatre de ces lots ont été recueillis dans le Var et le cinquième à Cazaux dans la Gironde. Il est intéressant de noter que, dans deux cas, les frottis ont été réalisés avec des tiques prélevées sur de tout jeunes lapins capturés au terrier ;

— *Hyalomma excavatum* : sur deux lots recueillis à Fournel (Var), un seul montre la présence de rickettsies.

Par contre, les lots de *Nosopsyllus fasciatus* recueillis à Cazaux (Gironde) et de *Dermacentor marginatus* (?), prélevés dans les Charentes, se sont montrés dépourvus de rickettsies.

Ces observations montrent le grand intérêt de l'examen direct que l'on doit toujours réaliser avant de pratiquer les inoculations dans le but de sortir les souches de rickettsies. On sait que l'adaptation d'une souche n'est pas toujours facile et nous avons toujours constaté

que certains facteurs adjuvants ou empêchants intervenaient dans la mise en évidence des agents et aussi dans leur conservation.

S'agissait-il d'un état particulier des souches ou, au contraire, de la non-réceptivité des animaux, celle-ci conditionnée par la présence ou l'absence d'un élément viral ou autre, favorisant ou empêchant ?

Par contre, la fixation des anticorps par les antigènes conservés dans les parasites démontre la multiplicité de ceux-ci, puisque l'on peut constater des réactions non seulement sur *Rickettsia burneti*, mais aussi sur les antigènes boutonneux ou épidémique et murin.

#### BIBLIOGRAPHIE

- (1) GIROUD (P.), LE GAC (P.), BRIZARD (H.) et LAURENT (C.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1952, **45**, 313.
- (2) GIROUD (P.) et JADIN (J.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1953, **46**, 870.
- (3) RUTH REISS-GUTFREUND. — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1956, **49**, 946.
- (4) GIROUD (P.) et LE GAC (P.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1948, **142**, 436.
- (5) GIROUD (P.) et JADIN (J.). — *C. R. Acad. Sc.*, 1947, **224**, 1500.

#### NOTE SUR L'ÉPIDÉMIE DE GRIPPE ASIATIQUE A BRAZZAVILLE

Par R. DEPOUX et J. ORIO (\*)  
avec la collaboration technique de Mlle E. BALDASAR

Comme partout ailleurs dans le monde, l'épidémie de grippe dite « asiatique » a frappé le Congo français.

Les premiers cas ont été signalés à Brazzaville vers la fin du mois d'août 1957 et il semble que l'épidémie se soit propagée par le Soudan, le Tchad, l'Oubangui, avant d'envahir le Moyen-Congo. Les mouvements importants de population d'Est en Ouest, à la suite du pèlerinage à La Mecque n'ont certainement pas été la seule cause d'introduction de l'épidémie grippale en Afrique Centrale, mais ils ont pu contribuer à la propagation du virus.

L'épidémie a sévi pendant deux mois environ à Brazzaville. Pendant les mois de septembre et octobre 13.000 cas environ ont été signalés dans les différents centres médicaux de la ville. En comparaison de ce chiffre important pour une ville de 100.000 habitants, le nombre des hospitalisations pour grippe fut insignifiant et les complications exceptionnelles.

Un certain nombre de sérums de malades ont été adressés à l'Institut Pasteur de Brazzaville, à fin de diagnostic sérologique.

(\*) Séance du 12 février 1958.

*Sérums.*

Chez 269 malades nous avons pu obtenir un sérum précoce prélevé en pleine phase aiguë et un sérum de convalescent prélevé quinze jours plus tard.

Ces sérums ont été traités par la trypsine (1), pour détruire les inhibitions non spécifiques.

*Trypsine* cristallisée Difco.

*Antigènes* : souche A/Netherland/36/56 ; souche A/Singapour/4/57.

*Hématies* de poules provenant de notre élevage.

*Technique.*

Réaction d'inhibition de l'hémagglutination réalisée dans les plaques de perplex selon la technique classique (2).

*Résultats et commentaires.*

Sur les 269 couples de sérums examinés, nous avons trouvé dans 199 cas une augmentation significative des titres des anticorps, ce qui correspond à 74 o/o de sérums positifs.

| Titre des sérums tardifs | Négatifs | 80 | 120 | 160 | 240 | 320 | 480 | 640 | 960 | T. M. |
|--------------------------|----------|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|
| Nombre de sérums.        | 70       | 5  | 12  | 68  | 54  | 36  | 14  | 9   | 1   | 227   |

Négatif : pas de différence significative entre sérum précoce et tardif ;

T. M. : titre moyen : moyenne géométrique des titres de sérums positifs.

Les titres trouvés sont, dans l'ensemble, relativement bas comme en témoigne le titre moyen : 227 ; d'ailleurs 122 sérums ont un titre compris entre 160 et 240.

Des épreuves similaires ont été faites en utilisant la souche A/Net/36/56 comme antigène. La variation du titre entre sérums précoces et tardifs ne fut jamais significative.

Un fait est intéressant à noter : le traitement des sérums par la trypsine selon la technique de SAMPAIO et ISAACS (1), ne nous a presque jamais permis d'obtenir des titres inférieurs à 10 dans les sérums précoces testés contre la souche Singapour. L'augmentation de la quantité de trypsine ou l'utilisation du RDE (\*) ne nous a pas permis de modifier sensiblement ces résultats.

### *Conclusion. Résumé.*

Nous avons eu l'occasion d'observer une épidémie de grippe à Brazzaville. Les épreuves sérologiques nous permettent de rattacher cet épisode à l'épidémie mondiale de grippe asiatique. Le virus responsable semble doué d'un pouvoir antigénique modéré car les titres d'anticorps trouvés dans les sérums de convalescents sont relativement bas.

*Institut Pasteur de Brazzaville, A. E. F.*

### BIBLIOGRAPHIE

1. SAMPAIO (A.) et ISAACS (A.). — *British Journal Exp. Path.*, 1953, 34, 152.
2. ISAACS (A.), GLEDHILL (A. W.) et ANDREWES (C. H.). — *Bulletin O. M. S.*, 1952, 6, 287.

## SUR UN CAS DE DÉFICIENCE PSYCHIQUE D'ORIGINE PALUSTRE TRAITÉ A L'HÉMOCHROMATOPHÉNOL D'HENRY

Par R. GELSI et A. LACROIX (\*\*)

Les troubles nerveux d'origine palustre sont connus des malarialogues. Dans un travail publié en 1945, P. GALLAIS (1) étudiait les aspects neurologiques du paludisme. Déjà en 1930, au Congrès du Paludisme à Alger, A. BONNET (2) de Constantine signalait quelques cas de troubles nerveux chroniques d'origine palustre et insistait sur l'utilité diagnostique de la réaction de Henry en l'absence de la constatation de l'hématozoaire. A Bône, cette réaction que nous utilisons couramment avec les antigènes mis à notre disposition par HENRY nous a permis d'affirmer l'étiologie palustre dans un état psychique inquiétant. Le diagnostic posé nous avons pu

(\*) RDE lyophilisé fourni par la firme Phillips Roxane par l'intermédiaire de l'Organisation Mondiale de la Santé.

(\*\*) Séance du 12 février 1958.

soumettre notre malade à la cure de l'Hémochromatophénol (3) qui nous a donné toute satisfaction. Nous avons déjà, antérieurement signalé l'intérêt de cette médication dans le paludisme chronique (4).

Voici l'observation résumée de notre cas intéressant :

Mlle H..., 13 ans, au début de l'observation, janvier 1949. Elle présente des accès du type palustre aigu depuis plusieurs années aux changements de saison (automne, printemps). Les traitements à la quinine n'ont pas assuré une guérison immédiate.

En juillet 1949, elle reçoit un traitement à la quinine complété par extrait hépatique.

En octobre 1949, elle n'a plus de température mais présente un hépatisme marqué ; inappétence avec intolérance absolue au lait, œufs, viande. Mais les parents insistent sur l'asthénie de la malade, sur la paresse, la nonchalance, la difficulté d'assimilation ; l'inattention scolaire fait le désespoir des maîtres et de la famille.

A l'examen : subictère. Foie augmenté de volume. Rate percutable et palpable sur un travers de doigt. Tension sanguine 9/6. La malade n'est pas réglée.

*Équilibre leucocytaire* : polynucléaires neutrophiles : 48 ; polynucléaires éosinophiles : 2 ; basophiles : 0 ; lymphocytes : 40 ; monocytes : 10 ; pas d'hématozoaires sur frottis ; mélanofloculation très positive.

L'enfant est mis au traitement de Henry (4 piqûres).

D'emblée regain d'appétit et modification de l'état général.

Mars 1950. — Apparition des règles. Depuis quelques temps déjà l'intolérance hépatique a disparu ; la malade supporte les aliments, les œufs, le chocolat. L'enfant qui était la dernière de sa classe commence à faire des progrès scolaires étonnants.

Juillet 1950. — Les règles sont maintenues. L'état général est parfait. Disparition totale de l'intolérance hépatique. L'enfant a grandi, perdu son teint subictérique. La transformation physique et intellectuelle est étonnante.

Les examens de laboratoire donnent les résultats suivants : hématies : 4.000.000 ; leucocytes : 10.000

*Équilibre leucocytaire* : polynucléaires neutrophiles : 67,5 ; polynucléaires éosinophiles : 2 ; polynucléaires basophiles : 0 ; lymphocytes : 17 ; monocytes : 13,5 ; mélanofloculation négative.

L'amélioration générale continuera à s'accroître ; mais la famille doit quitter Bône. Nous avons su que l'enfant était resté dans un état extrêmement satisfaisant.

Cette observation bien qu'incomplète montre le rôle possible du paludisme chronique dans un cas de déficience psychique, l'utilité du diagnostic sérologique, l'efficacité du traitement hémotherapique spécial agissant rapidement lorsque les traitements ordinaires sont inopérants. L'Hémochromatophénol que nous préparons est devenu pour nous une méthode courante pour tous les cas nombreux de paludisme chronique résistants. C'est en somme une sorte d'auto-immunothérapie et nous savons que HENRY l'applique maintenant à diverses maladies avec les modifications qui peuvent

être utiles. Effectuées dans les conditions bien précises par HENRY, les injections exactement sous-cutanées ne sont que bien rarement douloureuses.

Bône.

#### BIBLIOGRAPHIE

- (1) GALLAIS (P.). — Aspect neurologique du paludisme. *Méd. tropicale*, janvier-mars 1945.
- (2) BONNET (A.). — Quelques cas de troubles nerveux d'origine palustre. Utilité diagnostique de la réaction de Henry. *II<sup>e</sup> congrès international du paludisme*, 1, 771-776.
- (3) Hémochromatophénol. — Sang de paludéen en poussée immunitaire après un petit traitement, hémolysé et additionné de thionine et d'acide phénique. Congrès du Centenaire de la naissance de LAVERAN (Constantine). Immunothérapie catalytique du paludisme subaigu et du paludisme chronique. *Rivista di Malariologia*, 1947, 26, 115-136 ; *Bull. Académie de Médecine*, 1949, 133, 199. Les sujets traités qui ne toléraient pas leurs parasites sont ramenés à l'état de prémunition permettant une vie normale.
- (4) GELSI (R.) et LACROIX (A.). — Paludisme chronique avec syndrome hémorragique traité par l'hémochromatophénol d'Henry. *Bull. Académie de Médecine*, 1950, 134, 390.

#### OBSERVATIONS PRÉLIMINAIRES SUR LA PRÉSENCE DU GÈNE DE RÉSISTANCE AU DIELDRIN CHEZ *ANOPHELES GAMBIAE* GILES DANS DES ZONES NON TRAITÉES AU DIELDRIN DE LA RÉGION DE BOBO-DIOULASSO (HAUTE-VOLTA, A. O. F.)

Par J. HAMON, M. EYRAUD et S. SALES (\*)

La présence de spécimens d'*A. gambiae* résistants au dieldrin ayant été décelée en juillet 1957 dans les deux villages, traités au dieldrin, de Pala et de Borodougou, situés respectivement à 7 et 10 km. à l'Ouest de Bobo-Dioulasso, nous avons effectué systématiquement des tests de sensibilité au dieldrin chez *A. gambiae* dans toute une série de villages situés à la périphérie de la zone pilote de lutte antipaludique de Bobo-Dioulasso. *A. gambiae* ayant pratiquement disparu depuis le début de la saison sèche 1957-1958 nous présentons ici les premiers résultats obtenus.

(\*) Séance du 12 février 1958.

La zone pilote de Bobo-Dioulasso, créée en 1953 par le Gouvernement français avec l'appui de l'O. M. S. et du F. I. S. E., a été autrefois partiellement traitée au H. C. H., mais les dernières aspersions domiciliaires de cet insecticide ont eu lieu au début de l'année 1955, et depuis cette date le D. D. T. est le seul insecticide employé, sous forme de poudre mouillable à 75 o/o. Certains villages ont subi deux ou trois traitements au D. D. T. ou au H. C. H., puis leur traitement a été abandonné à la suite de la régularisation des contours de la zone pilote, en mai 1955, et les anophèles y sont réapparus et ont pu servir à effectuer les tests de sensibilité au dieldrin.

Ainsi que l'a montré DAVIDSON (1956) lors de ses travaux au Ross Institute sur les souches d'*A. gambiae* sensible et résistante au dieldrin de Nigeria, la résistance au dieldrin est un caractère monofactoriel, à dominance incomplète, dont la transmission héréditaire suit les règles de MENDEL. Les spécimens homozygotes sensibles sont tous tués dans les 24 heures par 1 heure de contact avec un papier imprégné de solution à 0,4 o/o de dieldrin dans de l'huile Risella, tandis que les homozygotes résistants survivent plus de 24 heures à 1 heure de contact avec un papier imprégné de solution à 4 o/o de dieldrin. Les hétérozygotes survivent plus de 24 heures à 1 heure de contact avec le papier imprégné de solution à 0,4 o/o, mais sont tous tués dans les 24 heures par 1 heure de contact avec le papier imprégné de solution à 4 o/o.

Les tests de sensibilité au dieldrin ont été entrepris à l'aide de la trousse spécialement conçue à cet effet par la Section Paludisme de l'O. M. S. comprenant les papiers imprégnés d'huile Risella aux concentrations critiques de 0 (témoins), 0,4 o/o et 4 o/o de dieldrin.

Nous avons effectué ce travail en septembre et octobre 1957, alors que *A. gambiae* n'était plus très abondant dans les habitations. Les femelles ont été récoltées au tube à essais, au repos, dans les villages puis ont été amenées à Bobo-Dioulasso, conservées dans des cages dans une salle climatisée et nourries tous les jours sur homme. Les œufs ont été recueillis tous les matins et les larves ont été nourries de poudre de biscuit de chien et de levure de bière. Les femelles de première génération ainsi obtenues ont été soumises aux tests de sensibilité au dieldrin en général dans les 8 jours suivant leur éclosion, dans une autre pièce climatisée. Ce procédé nous a permis d'opérer à chaque fois sur plusieurs centaines de femelles approximativement de même âge même lorsque nous n'avions pu recueillir que quelques dizaines de femelles en bon état dans les villages qui nous intéressaient.

Voici les résultats détaillés de nos enquêtes :

## 1° Village de Sidi et de Guéna.

L'une des agglomérations a été traitée au H. C. H. à trois reprises en mai, août et novembre 1954 puis n'a plus jamais été traitée par aucun insecticide, l'autre n'a jamais été traitée. Ces deux villages sont à 15 km. de la zone traitée au D. D. T. et à 59 km. des deux agglomérations traitées au dieldrin qui sont d'ailleurs situées sur un autre axe routier.

| Concentration<br>de dieldrin<br>o/o | Nombre de femelles |                           | Pourcentage de mortalité |         |
|-------------------------------------|--------------------|---------------------------|--------------------------|---------|
|                                     | testées            | mortes<br>après 24 heures | brut                     | corrigé |
| 0                                   | 45                 | 2                         | 4                        | 0       |
| 0,4                                 | 116                | 87                        | 75                       | 74      |
| 4,0                                 | 50                 | 45                        | 90                       | 90      |

Dix-sept femelles ayant survécu au contact avec les papiers imprégnés à 0,4 et à 4 o/o ont subi un nouveau test après 24 heures de repos et un repas de sang. Il n'y a pas eu de morts dans les 8 femelles du lot témoin, et il y a eu 1 mort parmi les 9 femelles du lot à 0,4 o/o.

## 2° Village de Dandé.

Ce village traité au D. D. T. 1 fois en mai 1954 et 1 fois en mars 1955, est situé à 9 km. de la zone D. D. T. actuelle, à 51 km. du plus proche village anciennement traité à l'H. C. H., et à 59 km. d'un des villages traités au dieldrin ; les anciens villages H. C. H. et les villages dieldrin sont d'ailleurs situés sur d'autres axes routiers que Dandé.

| Concentration<br>o/o | Nombre de femelles |                           | Pourcentage de mortalité |         |
|----------------------|--------------------|---------------------------|--------------------------|---------|
|                      | testées            | mortes<br>après 24 heures | brut                     | corrigé |
| 0                    | 83                 | 7                         | 8                        | 0       |
| 0,4                  | 251                | 176                       | 70                       | 67      |
| 4,0                  | 161                | 135                       | 84                       | 83      |

Après 24 heures de repos et un repas, les survivants des concentrations 0,4 et 4 o/o ont été testés à nouveau. Il y a eu 2 morts sur 10 dans les spécimens du lot témoin, contre 10 morts sur 57 dans les spécimens du lot à 0,4 o/o, ce qui donne des pourcentages de mortalité tout à fait comparables.

### 3° Village de Karankasso.

N'a jamais subi de traitement par insecticides. Situé à 9 km. de la zone traitée au D. D. T., à 35 km. du plus proche village anciennement traité à l'H. C. H. et à 42 km. d'un des villages traités au dieldrin : les anciens villages H. C. H. et les villages dieldrin sont d'ailleurs situés sur d'autres axes routiers que Dandé.

| Concentration<br>de dieldrin<br>o/o | Nombre de femelles |                           | Pourcentage de mortalité |         |
|-------------------------------------|--------------------|---------------------------|--------------------------|---------|
|                                     | testées            | mortes<br>après 24 heures | brut                     | corrigé |
| 0                                   | 61                 | 8                         | 13                       | 0       |
| 0,4                                 | 143                | 129                       | 90                       | 89      |
| 4,0                                 | 110                | 109                       | 99                       | 99      |

Après 24 heures de repos et un repas, les survivants des concentrations 0,4 et 4 o/o ont été testés à nouveau. Il y a eu 1 mort sur 3 dans les spécimens du lot témoin et 2 morts sur 3 dans les spécimens du lot à 0,4 o/o.

### 4° Villages de la région Dougoumato, Houndé.

Jamais traités par les insecticides. Les plus proches villages traités au D. D. T., et autrefois au H. C. H., sont à 15 km. sur le

| Concentration<br>de dieldrin<br>o/o | Nombre de femelles |                           | Pourcentage de mortalité |         |
|-------------------------------------|--------------------|---------------------------|--------------------------|---------|
|                                     | testées            | mortes<br>après 24 heures | brut                     | corrigé |
| 0                                   | 218                | 77                        | 35                       | 0       |
| 0,4                                 | 577                | 533                       | 92                       | 88      |
| 4,0                                 | 531                | 521                       | 98                       | 97      |

même axe routier. Les villages traités au dieldrin sont à 45 km. sur d'autres axes routiers.

Il n'y a pas eu de test fait sur les survivants des lots à 0,4 et 4 0/0.

### 5° Village de Tangréla.

Jamais traité par les insecticides. Le plus proche village anciennement traité au H. C. H. et actuellement traité au D. D. T. est à 38 km., et les villages traités au dieldrin sont à 87 km., sur d'autres axes routiers.

| Concentration<br>de dieldrin<br>o/o' | Nombre de femelles |                           | Pourcentage de mortalité |         |
|--------------------------------------|--------------------|---------------------------|--------------------------|---------|
|                                      | testées            | mortes<br>après 24 heures | brut                     | corrigé |
| 0                                    | 145                | 15                        | 10                       | 0       |
| 0,4                                  | 673                | 638                       | 95                       | 95      |
| 4,0                                  | 50                 | 50                        | 100                      | 100     |

Il n'y a pas eu de test fait sur les survivants du lot à 0,4 0/0.

Il ressort de cette enquête que le gène de résistance au dieldrin semble présent dans toutes les localités étudiées, même dans celles qui sont très éloignées de toute zone traitée au H. C. H. ou au dieldrin, mais qu'il est particulièrement fréquent dans deux villages traités il y a deux ans, l'un au H. C. H., l'autre au D. D. T.

*Renseignements topographiques.* — Toutes les distances ont été indiquées à vol d'oiseau. Les coordonnées des villages mentionnés dans cet article sont les suivantes : Pala 4.14 W-11.09 N, Borodougou 4.11 W-11.10 N, Sidi 4.46 W-11.05 N, Guéna 4.44 W-11.04 N, Dandé 4.34 W-11.35 N, Karankasso 3.56 W-10.53 N, Dougoumato 3.47 W-11.12 N, Houndé 3.32 W-11.29 N, Tangréla 4.50 W-10.40 N.

Tous nos remerciements vont à MM. PAMPANA et WEEKS, de la Section du Paludisme de l'O. M. S., et à MM. WRIGHT et BROWN, de la Division de l'Assainissement de l'O. M. S., pour l'envoi de la documentation concernant la résistance aux insecticides et la fourniture du matériel nécessaire à la réalisation des tests standardisés.

*Laboratoire d'Entomologie du Centre Muraz,  
Bobo-Dioulasso.*

*Zone pilote de lutte antipaludique de Bobo-Dioulasso.  
Office de la Recherche Scientifique et Technique Outre-Mer.*

## BIBLIOGRAPHIE

- DAVIDSON (G.). — Insecticide resistance in *Anopheles gambiae* Giles. *Nature*, 1956, **178**, 705-706.
- DAVIDSON (G.). — Insecticide resistance in *Anopheles gambiae* Giles : a case of simple Mendelian inheritance. *Nature*, 1956, **178**, 861-863.
- ELLIOT (R.) et RAMAKRISHNA (V.). — Insecticide resistance in *Anopheles gambiae* Giles. *Nature*, 1956, **177**, 532-533.
- HAMON (J.), CHOUMARA (R.), EYRAUD (M. et KONADE (T. A.). — Apparition dans la zone pilote de lutte antipaludique de Bobo-Dioulasso (Haute-Volta, A. O. F.) d'une souche d'*Anopheles gambiae* Giles (Diptères, Culicidés) résistante au dieldrin. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1957, **50**, 5, 822-831.

## MÉMOIRES

UNE ÉPIDÉMIE DE PESTE PULMONAIRE  
DANS LE NORD-EST DE MADAGASCAR (\*\*)

Par E. R. BRYGOO et M. GONON (\*)

Du 5 au 31 octobre 1957 une épidémie de peste pulmonaire a sévi dans le canton de Doany, district d'Andapa, province de Diégo-Suarez. Il y eut à déplorer 36 morts. L'intervention du Service de Santé permit d'enrayer l'épidémie et de guérir 6 pesteux pulmonaires.

Après avoir rappelé l'histoire des épidémies de peste dans les régions périphériques de Madagascar — la peste des Hauts Plateaux du Centre ayant été particulièrement bien étudiée par GIRARD (1) — nous présenterons la marche de l'épidémie de Doany, puis des remarques d'ordre épidémiologique, thérapeutique et diagnostique.

(\*) Séance du 12 février 1958.

(\*\*) Un compte rendu plus complet des aspects thérapeutique et diagnostique de cette épidémie sera publié aux *Archives de l'Institut Pasteur de Madagascar* pour 1957 avec la collaboration de MM. S. RAKOTOMIHAMINA et S. RAJEINSON.

LA PESTE A MADAGASCAR  
EN DEHORS DES HAUTS PLATEAUX DU CENTRE

La côte Est fut la première touchée, et l'on connaît une épidémie de peste à Tamatave en 1898. Par la suite ce port connut plusieurs épisodes de peste bubonique. Celui de 1921 eut une importance particulière puisqu'il est à l'origine de l'infestation des Hauts Plateaux. En 1929 JAN KERGUISSEL (2) pouvait encore étudier à Tamatave une petite épidémie de peste pulmonaire. Encore sur la côte Est, mais dans le Sud, la peste toucha Fort-Dauphin de 1924 à 1926. Il s'agissait d'une peste bubonique d'importation maritime, étudiée par SICÉ (3) avec 37 cas et 23 décès.

Dans le Nord, Madagascar ne fut touchée que sporadiquement par la peste et, jusqu'à une date relativement récente seuls les ports de Majunga et de Diégo-Suarez avaient leur place dans l'histoire de la maladie.

Majunga touchée en 1902 fut frappée par un nouvel épisode en 1907. Selon le docteur LE RAY (4) l'épidémie de 1907 était la conséquence lointaine de celle de 1902 : « il faut renoncer à l'idée d'une importation extérieure et admettre que l'épidémie actuelle est due à une reviviscence des germes disséminés dans le sol où ils étaient retenus en état de microbisme latent depuis 1902 ». L'épidémie de 1907 se traduisit pour Majunga par 72 cas avec 49 décès entre le mois de juillet et le mois d'octobre. Soixante-trois des 72 cas étaient dus à la peste bubonique, il y eut 4 cas de peste pneumonique et 5 cas plus ou moins atypiques.

Pour Diégo-Suarez, une épidémie assez importante sévit en 1924, de juin à octobre, avec 54 cas et 48 décès : trente-neuf formes buboniques, 10 formes septicémiques et 5 formes pulmonaires primitives. Le docteur RAYNAL (5) qui étudia particulièrement cette épidémie estimait que le premier cas de peste observé à Diégo-Suarez remontait à 1921 et que l'épisode de 1924 était probablement en relation avec une importation en provenance de Tamatave où la peste sévissait depuis plusieurs années.

Pour tous les épisodes que nous venons de rappeler il s'agissait d'une peste portuaire, peste bubonique que l'on pouvait rattacher plus ou moins facilement à des restes de la grande pandémie mondiale de 1898.

Après 1929 date du dernier épisode connu à Tamatave, la peste sembla se réfugier sur les Hauts Plateaux du Centre et sur leurs contreforts Est : Régions de Moramanga, d'Ambatondrazaka. Elle y resta localisée pendant près de 20 ans.

Depuis 1948, nous assistons à une nouvelle extension, cette fois

centrifuge, à partir des foyers des Hauts Plateaux Centraux, en direction des contreforts du Sud, du Sud-Est et du Nord.

Contreforts du Sud : épisodes de Midongy-du-Sud, 1949, 1950, 1951, 1952. Contreforts du Sud-Est : Mananjary 1947, Marolambo 1949, Vangaindrano 1950. Contreforts du Nord : Tsaratanana 1946, Mandritsara 1953, Bealanana depuis 1948.

L'extension vers Bealanana nous intéresse particulièrement puisque c'est de cette région que partit le malade responsable de l'épidémie de Doany. Bealanana est un foyer de peste bubonique que nous avons étudié en 1955 (6). Foyer de création relativement récente et dont l'historique se résume ainsi : apparition en 1948 de la peste en provenance de la Circonscription Médicale de Maevatanana où 16 cas avaient été observés en 1946, puis persistance de la maladie de 1948 à 1957. Le dernier cas bactériologiquement confirmé était un cas de peste bubonique observé en avril-mai 1957.

#### L'ÉPIDÉMIE DE DOANY

Le canton de Doany se trouve situé dans une cuvette creusée par la rivière Androrango, affluent de la Bemarivo. Cette cuvette est formée de collines largement déboisées, s'étagant de 400 à 600 m. Elle est bordée de hauteurs dépassant 1.000 m. qu'il faut franchir par de petits sentiers pour rejoindre les vallées voisines de la Bemarivo, vers Sambava, de la Lokoho vers Andapa ou de la Maevarano sur Bealanana et le versant du Canal de Mozambique. Doany est tout proche de la réserve du Marojejy qui englobe 5.000 ha. de végétation vierge et que H. HUMBERT qualifiait en 1955 de « l'un des sanctuaires de la nature, les plus remarquables non seulement de la Grande Ile, mais encore de toute la zone tropicale de l'hémisphère austral » (7).

Le climat, chaud et humide, est très voisin de celui d'Andapa. La terre est assez riche : vanilliers, caféiers, cocotiers poussent facilement.

Cette cuvette est remarquablement isolée. Bien que rattachée administrativement à Andapa elle n'est reliée au Chef-lieu de district que par un sentier que l'on parcourt en 5 heures environ. Ni communication téléphonique, ni liaison radio-électrique. Seul un terrain d'aviation auxiliaire utilisable en saison sèche, permet l'évacuation des cultures riches et le ravitaillement des habitants. Trois voitures amenées par air assurent le déplacement sur les quelques kilomètres de route de la cuvette. Un poste médical tenu par un infirmier représentait le Service de Santé.

Dans les derniers jours de septembre un homme de 27 ans quitta le village d'Antsongo, canton de Mangindrano, district de Beala-

nana pour se rendre de l'autre côté de la montagne, dans le canton de Doany. Il allait dans sa famille à l'occasion d'une foire. Il emmenait avec lui la peste.

Cet homme s'appelait RAV... Il s'arrêta dans sa famille à Andranomololo en amont de Doany, sur l'Androrango. Il y tomba malade, fut transporté par un de ses oncles à Doany où il décéda le 28 septembre. Cinq jours après survint le 2<sup>e</sup> cas : la mère de RAV... qui l'avait soigné à Andranomololo. Le lendemain mourait le 3<sup>e</sup> cas, IAV... oncle de RAV... Il avait aidé à le transporter d'Andranomololo à Doany. IAV... mourut à Ambodivintanana après s'être fait soigné par le guérisseur BEH... Son corps fut emporté par sa famille à Marotolana.

Nous sommes le 4 octobre, il n'y a encore que 3 morts mais tout est déjà en place pour l'explosion de l'épidémie. Du 5 au 29 octobre, 32 personnes vont être emportées en quelques jours sinon en quelques heures par la peste pulmonaire. Ces 32 morts vont frapper 5 familles : la famille directe de RAV..., les familles de IAV..., de INJ... et de LAH... tous 3 oncles de RAV... ainsi que la famille de BEH..., le guérisseur qui soigna IAV... (tableau I).

L'alerte ne fut donnée qu'avec un grand retard. Le 30 octobre arriva à Doany, M. RAKOTOMIHAMINA médecin résident d'Andapa. Le lendemain un avion spécial amenait les autorités administratives et sanitaires et le personnel du Groupe Mobile d'Hygiène de Diégo-Suarez.

Les malades furent dépistés et pris en traitement, les contacts furent isolés et traités, des équipes désinsectisèrent toutes les habitations du canton. La circulation et les rassemblements à l'intérieur du canton furent réduits au minimum, le canton lui-même fut mis en quarantaine.

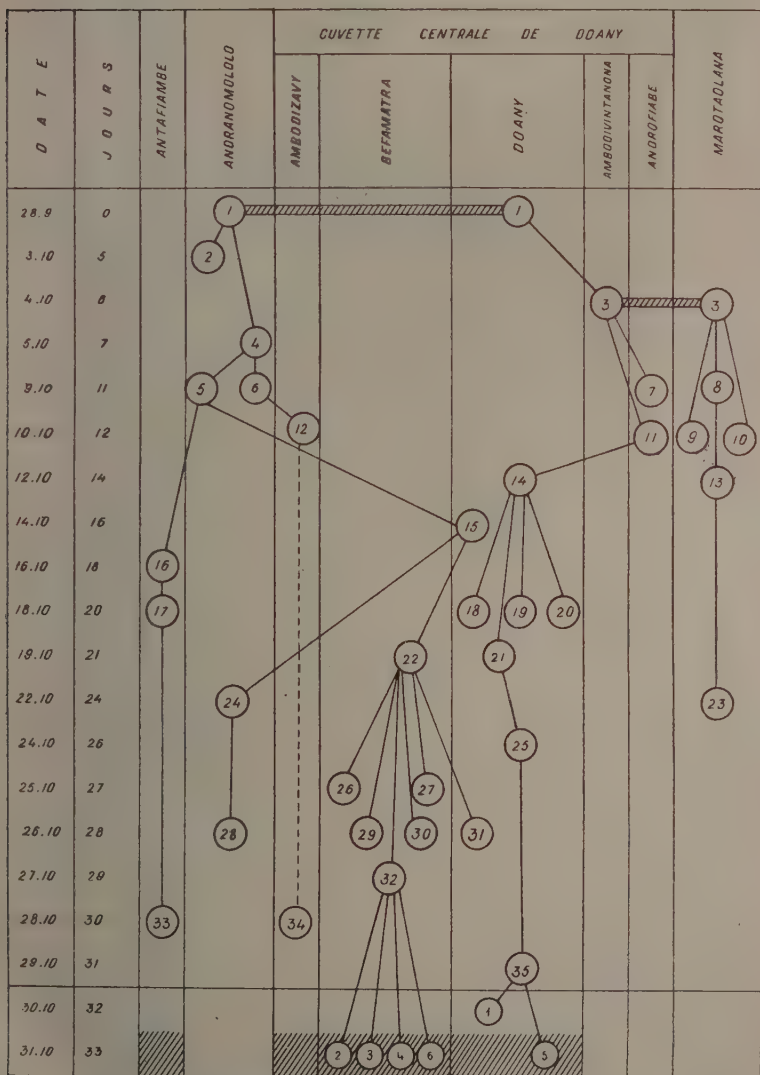
Au moment de l'intervention du Service de Santé il y avait eu dans le canton de Doany 36 morts. Trente-cinq morts de peste pulmonaire et directement rattachables à l'épisode que nous étudions, un 36<sup>e</sup>, mort peut-être de peste bubonique, également en provenance de Bealanana, mais sans avoir provoqué de cas secondaire.

Six pesteux pulmonaires furent pris en traitement entre le 30 et le 31 octobre. Tous les 6 furent guéris. L'action de la streptomycine fut remarquable.

Cinq autres malades furent traités mais le diagnostic de peste pulmonaire n'ayant pas été formellement établi, ils ne peuvent être considérés que comme « suspects ».

Cent trois contacts furent soumis à la chimioprophylaxie par le sulfathiazol pendant 8 jours et examinés matin et soir. Aucun ne fut touché par la peste.

TABLEAU I



DEGES AVEC N° DU CAS



TRANSPORT DE CADAVRE OU DE MORIBOND



PESTEURS GUERIS AVEC N° DU CAS (DE 2 à 6 CONFIRMATION BACTERIOLOGIQUE)



ISOLEMENT, TRAITEMENT DES CONTACTS

Ainsi une action énergique, déclenchée sans retard dès que la nouvelle en fut parvenue aux autorités sanitaires permit de stopper une épidémie de peste pulmonaire ayant déjà fait de trop nombreuses victimes et menaçant de s'étendre.

TABLEAU II

*Groupements familiaux.*

| N°            | I<br>Famille<br>de RAV... | II<br>Famille<br>de IAV...<br>oncle de RAV... | III<br>Famille<br>de BEH...<br>guérisseur de IAV... | IV<br>Famille<br>de INJ...<br>oncle de RAV... | V<br>Famille<br>de LAH...<br>oncle de RAV... |
|---------------|---------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Décès         |                           |                                               |                                                     |                                               |                                              |
| 1             | RAV...                    |                                               |                                                     |                                               |                                              |
| 2             | mère                      |                                               |                                                     |                                               |                                              |
| 3             | oncle                     | IAV...                                        |                                                     |                                               |                                              |
| 4             | frère                     |                                               |                                                     |                                               |                                              |
| 5             | tante                     |                                               |                                                     |                                               |                                              |
| 6             | sœur                      |                                               |                                                     |                                               |                                              |
| 7             |                           | beau-frère                                    |                                                     |                                               |                                              |
| 8             |                           | femme                                         |                                                     |                                               |                                              |
| 9             |                           | enfant                                        |                                                     |                                               |                                              |
| 10            |                           | enfant                                        |                                                     |                                               |                                              |
| 11            |                           | guérisseur                                    | BEH...                                              |                                               |                                              |
| 12            | belle-sœur                | enfant                                        |                                                     |                                               |                                              |
| 13            |                           |                                               | femme                                               |                                               |                                              |
| 14            |                           |                                               |                                                     |                                               |                                              |
| 15            | oncle                     |                                               |                                                     | INJ...                                        |                                              |
| 16            | oncle                     |                                               |                                                     |                                               | LAH...                                       |
| 17            |                           |                                               |                                                     |                                               | femme                                        |
| 18            |                           |                                               | neveu                                               |                                               |                                              |
| 19            |                           |                                               | filie                                               |                                               |                                              |
| 20            |                           |                                               | petite-fille                                        |                                               |                                              |
| 21            |                           |                                               | guérisseur                                          |                                               |                                              |
| 22            |                           |                                               |                                                     | filie                                         |                                              |
| 23            |                           | mère                                          |                                                     |                                               |                                              |
| 24            |                           |                                               | filie                                               | filis                                         |                                              |
| 25            |                           |                                               |                                                     |                                               |                                              |
| 26            |                           |                                               |                                                     | oncle                                         |                                              |
| 27            |                           |                                               |                                                     | neveu                                         |                                              |
| 28            |                           |                                               |                                                     | filis                                         |                                              |
| 29            |                           |                                               |                                                     | nièce                                         |                                              |
| 30            |                           |                                               |                                                     | neveu                                         |                                              |
| 31            |                           |                                               |                                                     | guérisseuse                                   |                                              |
| 32            |                           |                                               |                                                     | belle-fille                                   |                                              |
| 33            |                           |                                               |                                                     |                                               |                                              |
| 34            | nièce                     |                                               | belle-sœur                                          |                                               | voisin                                       |
| 35            |                           |                                               |                                                     |                                               |                                              |
| Cas<br>guéris |                           |                                               |                                                     |                                               |                                              |
| 1             |                           |                                               | filis                                               |                                               |                                              |
| 2             |                           |                                               |                                                     | nièce                                         |                                              |
| 3             |                           |                                               |                                                     | mère                                          |                                              |
| 4             |                           |                                               |                                                     | nièce                                         |                                              |
| 5             |                           |                                               | neveu                                               |                                               |                                              |
| 6             |                           |                                               |                                                     | neveu                                         |                                              |

## REMARQUES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Cette épidémie s'est présentée avec les caractères classiques de la peste pulmonaire historique.

La contagiosité fut importante mais strictement interhumaine. Ceci explique le caractère familial de l'affection dans un pays où la structure sociale est fondée sur la famille. Les 41 cas (35 morts et 6 guérisons) se sont produits dans cinq familles dont quatre étaient apparentées (tableau II). C'est également une des conséquences de la contagiosité de la peste pulmonaire que la contamination fréquente du personnel soignant (GIRARD (8)). Ici 3 guérisseurs ou guérisseuses sont morts après avoir essayé, en vain, de soigner leurs malades. Autre conséquence de la contagiosité, le rôle néfaste des déplacements des malades ou des cadavres. Non que le mort soit encore très contagieux mais les personnes qui le transportent emportent avec elles les germes qu'elles disséminent dans une nouvelle collectivité.

Les caractères cliniques furent classiques : brutalité de l'apparition, rapidité de l'évolution, caractère inexorable du pronostic quand n'intervient pas la thérapeutique moderne.

Cette épidémie de peste pulmonaire est la plus importante que Madagascar ait connu depuis de nombreuses années. Il faut en effet remonter à 1945 pour retrouver une épidémie de 40 cas de peste pulmonaire dans le canton d'Ambohimiadana, district d'Ambatolampy. De plus, cette épidémie se distingue par le climat de la région où elle est apparue. Climat beaucoup plus voisin de celui de la côte que de celui des Hauts Plateaux ainsi qu'en témoignent les cultures principales du canton de Doany : vanille, café, noix de coco.

Le rôle du climat dans l'apparition des épidémies de peste pulmonaire à Madagascar a été étudié par THIROUX qui écrivait : « Nous avons établi de 1927 à 1928 que la peste pulmonaire pouvait se montrer sur les plateaux à n'importe quelle période de l'année et nous avons ajouté qu'il nous paraissait que cette forme de peste ne se manifestait que rarement lorsque la température minima dépassait 14° centigrades au cours des 8 jours précédant la constatation des décès. » Ailleurs le même auteur précise : « en tout cas, à Madagascar, il n'a pas été observé d'épidémie de peste pulmonaire dans des régions où les minima absolus de la température ne se montraient pas pour des périodes de plusieurs jours au-dessous de 16° centigrades ». Ces conclusions étaient basées sur le fait qu'à cette époque (1929) on n'observait « qu'exceptionnellement des cas de peste primitive sur la côte de Madagascar alors que cette forme est fréquente sur les Plateaux... » (10).

Grâce à l'amabilité du Service Météorologique nous avons obtenu pour les mois de septembre, d'octobre et de novembre les observations des deux postes météorologiques de Bealanana et d'Andapa. Doany n'a pas de poste d'observation mais de l'avis des experts son climat est étroitement comparable à celui d'Andapa. Nous avons également comparé les températures minima « normales » pour les mêmes mois dans différentes localités de la côte Est, du versant Est et des Plateaux. Andapa et Doany avec des températures minima moyennes de 13,3-15,0 et 17,2 pour les trois mois de septembre, d'octobre et de novembre 1957 ont eu une température minima inférieure à la température minima normale de la côte Est, intermédiaire entre celle de Marolambo et celle de Moramanga, supérieure à celle des plateaux (Tananarive, Ambositra, Bealanana) mais pouvant être comparée à celle d'Ihosy.

Certes les chiffres, en les forçant un peu, pourraient « cadrer » avec les données de THIROUX ; pendant les 8 jours qui précédèrent l'apparition des cas de peste pulmonaire, du 28 septembre au 5 octobre, les températures minima observées à Andapa furent : 15,0, 14,0, 17,5, 17,0, 16,0, 17,9, 15,1, 15,0. Entre le premier et le 31 octobre la température moyenne minima fut de 15,0 avec des extrêmes de 12,0 le 15 octobre et de 17,9 le 3 octobre.

La température est donc descendue à 14°, point critique. Mais il ne semble pas qu'il faille tirer des observations antérieures de THIROUX une règle formelle. JAN KERGUISTEL avait d'ailleurs signalé qu'au cours d'un petit épisode de peste pulmonaire primitive survenue en décembre 1929 à Tamatave la température minima était de 18°6. Le rôle des chutes brusques de la température est probablement très important dans le déclenchement des épidémies de peste pulmonaire. On ne peut toutefois en faire une condition indispensable. Il faut bien admettre que l'apparition des épidémies de peste pulmonaire résulte d'un ensemble de faits que nous connaissons encore fort mal.

Un deuxième point remarquable sur lequel il convient d'insister est l'apparition d'une épidémie de peste pulmonaire dans une région jusqu'ici épargnée par cette maladie. Il faut évidemment faire quelques réserves sur la valeur des renseignements épidémiologiques négatifs. Ceci vaut tout particulièrement pour une région aussi isolée que la cuvette de Doany. D'ailleurs lorsque nous avons interrogé le Chef de canton il a bien voulu reconnaître qu'un épisode du même ordre mais beaucoup plus restreint avait provoqué 3 morts dans la même région en 1952. L'épisode s'était arrêté de lui-même. Nous pouvons cependant admettre que les manifestations de la peste humaine ne sont pas actuellement fréquentes dans la région. Il est alors permis de se demander si l'aspect de la pré-

sente épidémie n'est pas dû justement au fait qu'elle est apparue dans une population habituellement non en contact avec la peste et en particulier dans une population jamais vaccinée. Nous savons que la vaccination par le vaccin E. V. ne protège pas en principe contre la peste pulmonaire mais la raréfaction des épisodes de peste pulmonaire primitive qui autrefois désolaient les Hauts Plateaux de Madagascar n'est-elle pas due en partie à l'immunité de base obtenue par la répétition des vaccinations au cours des ans? L'aspect dramatique qu'a revêtu l'épidémie de peste pulmonaire de Doany était bien connu des pionniers (GIRARD (8), ROBIC (10)) de la lutte contre la peste à Madagascar. Nous venons de le retrouver dans une région neuve, non vaccinée.

#### REMARQUES THÉRAPEUTIQUES

Cent trois contacts furent soumis à la chimioprophylaxie par la sulfadiazine à raison de 6 g. par jour pendant 6 à 8 jours. Aucun contact ne fut touché par la peste.

Six pesteux pulmonaires furent traités et guéris. Pour cinq d'entre eux le diagnostic clinique fut confirmé par l'isolement de la souche de bacille de Yersin. Pour le sixième, pris en traitement par antibiotiques avant l'arrivée du laboratoire, la souche n'a pu être obtenue mais les constatations cliniques ne laissent aucun doute sur l'étiologie pesteuse de son affection pulmonaire.

Quatre pesteux pulmonaires, 1 homme et 3 femmes furent traités par la streptomycine seule avec des doses variant de 24 à 28 g. en 9 à 13 jours. Un homme avait reçu quatre injections de 100 mg. de terramycine avant d'être mis en traitement par la streptomycine. Pour le dernier malade, un homme également, l'évolution fut plus compliquée. La streptomycine après avoir obtenu une rémission passagère sembla devenir sans effet en même temps que les bacilles de Yersin étaient remplacés dans l'expectoration par des germes ayant la morphologie du pneumocoque. Un traitement par chloramphénicol fut associé. Le malade guérit.

Il y a lieu de souligner le rôle psychologique considérable qu'eurent sur la population les guérisons spectaculaires obtenues par antibiotiques. C'est la raison majeure du succès de l'action menée pour circonscrire l'épidémie dans le canton de Doany. La population eut confiance lorsqu'elle vit que l'on ne mourait pas à la formation sanitaire. Elle accepta volontiers toutes les mesures qui lui furent recommandées.

Un rôle prépondérant fut joué par le Groupe Mobile d'Hygiène de Diégo-Suarez qui appliqua ces mesures thérapeutiques.

## REMARQUES SUR LE DIAGNOSTIC

Cette épidémie nous a donné l'occasion d'étudier sur le terrain l'utilisation de la souris pour le diagnostic de la peste et l'isolement du bacille pesteux. Nous avons procédé à 9 inoculations avec la technique précédemment décrite (11) où le produit à inoculer est additionné de pénicilline. Sept inoculations pratiquées avec l'expectoration de cinq pesteux pulmonaires nous permirent d'isoler les souches dans d'excellentes conditions. Il est ainsi démontré que le pneumocoque ne doit pas être considéré comme un obstacle à l'utilisation de la souris pour le diagnostic de la peste par inoculation.

Nous avons également montré l'intérêt d'un laboratoire mobile dépendant du Service Central de la Peste et capable de procéder sur place aux inoculations, cultures et identifications de germes. Les cultures en eau peptonée et gélose peptonée P T V — milieu recommandé par GIRARD (12) — nous permirent d'isoler 3 souches directement par culture de l'expectoration des malades. Le bacille de Yersin était en culture pure dans ces crachats, ainsi que le montra l'ensemencement direct en eau peptonée de l'expectoration recueillie stérilement.

Grâce à l'utilisation du bactériophage antipesteux l'identification du bacille de Yersin ne présente aucune difficulté même dans des conditions de travail aussi précaires que le sont celles de la brousse.

L'examen direct régulier de l'expectoration des pesteux pulmonaires nous a permis de suivre la disparition rapide du bacille de Yersin sous l'action de la thérapeutique et son remplacement passager par une flore où dominaient des germes ayant l'aspect du pneumocoque.

La capture de 27 rats permit de contrôler l'efficacité des mesures de désinsectisation : aucun n'était porteur de puce. Leur autopsie fut négative.

## CONCLUSIONS

Grâce aux moyens de transport modernes, un pesteux bubonique a maintenant le temps matériel de gagner un point quelconque de l'île pendant la période d'incubation de sa maladie. Si un accident pulmonaire termine cette peste bubonique et que les conditions se trouvent réalisées pour l'explosion d'une épidémie de peste pulmonaire primitive, nous assisterons à un épisode analogue à celui de Doany.

Toute l'île est en danger de peste. Devant ce danger les limites administratives ne peuvent être que des entraves. Le premier cas venait de la province de Majunga, il a contaminé le canton de Doany dans le district d'Ankapa et l'épidémie menaça le district de Sambava, deux districts de la province de Diégo-Suarez.

Cette épidémie n'a dû son importance qu'à la nouveauté de l'affection dans la région, responsable d'un effet de surprise. A cet effet de surprise s'est ajouté une certaine défaillance du système d'alerte de l'autorité et du Service de Santé. Il est du plus grand intérêt de chercher à éviter le retour de telles erreurs. Il conviendrait :

1° d'instruire tous les responsables et la population elle-même du danger de peste. Un rôle particulièrement important pourra être joué par une éducation de base de la population ;

2° de mettre en place les moyens d'information en appliquant dans ces régions le système de détection de la peste mis au point par GIRARD (13 14) et qui depuis 30 ans a fait la preuve de son efficacité et de son utilité sur les Hauts Plateaux. Ce système est basé sur le contrôle des décès et sur les prélèvements *post mortem*.

#### RÉSUMÉ

Nous présentons l'histoire d'une épidémie de peste pulmonaire qui, en octobre 1957 frappa le canton de Doany, région Nord-Est de Madagascar. L'épidémie fit 36 morts. La streptomycine permit de sauver 6 pesteux pulmonaires. La chimioprophylaxie par la sulfadiazine enraya l'extension de l'épidémie. Nous insistons sur les conditions climatiques dans lesquelles apparut cet épisode. Le diagnostic bactériologique fait sur place utilisa l'inoculation à la souris et la culture sur milieu peptoné.

*Institut Pasteur de Madagascar*  
(Directeur : J. COURDURIER).

#### BIBLIOGRAPHIE

- (1) GIRARD (G.). — Epidémiologie de la peste pulmonaire en Emyrne. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1927, **20**, trois mémoires, 233-251, 632-652, 759-770.
- (2) JAN KERGUISTEL (A.). — Note sur une épidémie de peste pulmonaire survenue en saison chaude à Tamatave. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1933, **26**, 5-7.
- (3) SICÉ (A.). — Considérations sur l'évolution de la peste dans la province de Fort-Dauphin (Madagascar Méridional) de 1924-1926. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1927, **20**, 106-113.

- (4) LE RAY. — Epidémie de peste à Majunga en 1907. *Ann. Hyg. Pharm. colon.*, 1908, **11**, 212-241 et 393-408.
- (5) RAYNAL (J.). — Rapport sur l'épidémie de peste de Diégo-Suarez en 1924. *Ann. Méd. Pharm. colon.*, 1926, **24**, 467-512.
- (6) BRYGOO (E. R.) et CREFF (P.). — Aspects de l'épidémiologie de la peste dans le canton de Bealanana, province de Majunga. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar*, 1956, 20-28.
- (7) HUMBERT (H.). — Une merveille de la nature à Madagascar. Première exploration botanique du massif du Marojejy et de ses satellites. *Mém. Inst. Scient. Madagascar*, B, 1955, **6**, 1-120.
- (8) GIRARD (G.). — La contagion et la gravité de la peste pulmonaire en Emyrne. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1926, **19**, 820-826.
- (9) THIROUX (A.). — Recherches sur les causes de l'existence de la peste pulmonaire dans les régions froides ou tempérées et de son absence dans les zones à température élevée à Madagascar. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1929, **22**, 704-711.
- (10) ROBIC (J.). — Les caractéristiques de la peste à Madagascar. *Ann. Méd. Pharm. colon.*, 1937, **35**, 305-358.
- (11) BRYGOO (E. R.). — Le diagnostic de la peste par inoculation à la souris de produits pathologiques additionnés de pénicilline. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1956, **49**, 409-413.
- (12) GIRARD (G.). — Action partiellement inhibitrice du bouillon nutritif sur la croissance de *Pasteurella pestis*. *Ann. Inst. Pasteur*, 1956, **90**, 8-12.
- (13) GIRARD (G.). — Technique simple et pratique de prélèvements pour identification du bacille pesteux chez l'homme. Son application au dépistage de la peste à Madagascar. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, 601.
- (14) GIRARD (G.). — Technique simplifiée de prélèvements pour identification du bacille pesteux sur le cadavre. Son application à Madagascar. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1937, **30**, 240-247.

### Discussion.

G. GIRARD. — Je tiens à souligner l'intérêt de cette relation d'une épidémie de pneumo- peste dans le Nord-Est de la grande île malgré qu'elle se soit déroulée selon le processus classique dont nous n'avons eu que trop d'exemples à Madagascar depuis 1921. C'est toujours en effet par une méconnaissance des premiers cas que ces manifestations se développent. Des épisodes de même nature que celui du canton de Doany ont été rapportés à plusieurs reprises dans les *Archives de l'Institut Pasteur de Tananarive* depuis une dizaine d'années que la peste s'est étendue vers le nord et le sud de Madagascar, dans des secteurs où tout contrôle est malaisé du fait de la précarité des communications. Partout où des enquêtes ont pu être correctement conduites dans ces circonstances, il a été relevé que des cas de peste bubonique liés à des épizooties murines ont ouvert la scène un an ou plus auparavant, mais ces faits sont souvent restés ignorés des services sanitaires.

Comme l'écrivait J. Robic en 1949 « Seule une mortalité anormalement élevée, avec l'apparition d'un foyer pulmonaire révèle la persistance de l'endémie » (*Arch. Inst. Pasteur Tananarive*, 1949, p. 15). Cette lente extension de l'enzootie murine et de l'endémie qui en découle pose un problème épidémiologique que je n'aborderai pas ici, mais dont je me suis jadis entretenu avec Robic et plus récemment avec COURDURIER et BRYGOO. Il est souhaitable, en vertu de son intérêt doctrinal et de sa corrélation avec la physiologie de l'endémie à Madagascar que ce problème soit étudié par l'équipe de chercheurs que requiert sa solution, si tant est qu'elle soit possible dans l'état actuel de nos connaissances. L'Institut Pasteur local, avec la substantielle documentation qu'il possède, est tout indiqué pour assurer la direction et l'exécution de ces recherches avec le concours d'un zoologiste et d'un entomologiste.

Mais l'épidémie de Doany comporte d'autres enseignements :

1) Elle montre à l'évidence que l'agressivité du bacille pesteux n'a pas subi de modification depuis 36 ans que la peste s'est implantée à l'intérieur du pays dont les populations, notamment celles des campagnes, sont toujours exposées aux risques de manifestations pulmonaires explosives dans lesquelles joue seule la transmission interhumaine.

2) S'il est pratiquement impossible de soumettre à un dépistage systématique de la peste la totalité des cadavres dans les secteurs endémiques trop éloignés des centres et d'un accès difficile, il faut cependant convenir, comme nous l'avons soutenu au Comité d'Experts de la Peste et développé dans un mémoire paru dans le *Bull. de l'O. M. S.* (1952, 5, 109-116) que seul ce dépistage *post mortem* serait de nature à prévenir le retour de tragiques épisodes comme celui que MM. BRYGOO et GONON nous rapportent. Ce dépistage n'est pas moins utile pour connaître la véritable incidence de la peste bubonique dont on peut avancer qu'un nombre indéterminé de cas échappent à la déclaration tant qu'ils restent isolés, ne font pas foyer et évoluent en dehors de toute intervention médicale. Au surplus, cette notion ne vaut pas que pour Madagascar. Dois-je rappeler que dans le mémoire précité, j'écrivais à ce propos : « Dans ces conditions, il ne faut pas être surpris que ce soit un foyer de peste pneumonique plus ou moins étendu qui ait maintes fois révélé l'existence de l'endémie dans un territoire « silencieux ou indemne » : Mandchourie (1911), République Argentine (1913), Dakar (1914), Tananarive (1921), Maroc (1924), Tunis (1929), Chaudoc, Cochinchine (1941), Oran (1945), etc. »

Madagascar n'a pas le privilège exclusif des complications pulmonaires dans la peste, mais elles y sont plus fréquentes qu'ailleurs et surtout dotées d'un haut potentiel de contagiosité.

3) Enfin, et ce point a retenu essentiellement notre attention, il est affligeant d'apprendre que dans un pays où la peste a depuis 36 ans provoqué tant de débordements écrits et verbaux, une épidémie aussi caractéristique ait pu évoluer pendant un mois, faisant 36 morts, sans que les autorités administratives et sanitaires de la province, et *a fortiori* celles de la capitale, en fussent informées. Il est très suggestif de lire que parmi les victimes se rencontrent un guérisseur et sa famille, un guérisseur et une guérisseuse dans deux autres familles. On conçoit combien l'éducation sanitaire des populations dont on se préoccupe à juste titre est inopérante dans les secteurs ruraux privés de voies de communication praticables ou accessibles à toute époque de l'année et dans lesquels villages et hameaux sont dispersés au gré des autochtones qui échappent en fait à toute surveillance. L'alerte une fois donnée, l'intervention rapide de nos collègues les a heureusement mis en présence de 6 malades qui étaient voués, comme les 35 premiers, à une mort inéluctable si, à nouveau, la streptomycine n'avait fait la preuve de son héroïque efficacité. Espérons que pour les habitants qui furent les témoins de ce « miracle » la leçon qui, hélas, aura coûté cher, ne sera pas perdue et que les 6 rescapés de cette tragédie se chargeront de la diffuser.

### ESSAI DE TRAITEMENT DE LA LÈPRE PAR LE THIOAMIDE DE L'ACIDE ISONICOTINIQUE (3.264 TH)

Par P. LAVIRON, D. BEYTOUT, N. RIST, Mme FRANÇOISE GRUMBACH,  
D. LIBERMANN et JEAN COTTET (\*)

Si les bacilles de Koch et de Hansen ont une morphologie très voisine, l'expérience a montré que les deux mycobactériacées sont assez loin d'avoir les mêmes sensibilités : la tuberculose a pour antibiotiques de base la streptomycine et l'isoniazide qui sont pratiquement sans action sur la lèpre (1), au contraire diaminodiphénylesulfone et TB<sub>1</sub>, d'un intérêt mineur en thérapeutique antituberculeuse, constituent les médicaments essentiels de la lèpre (\*\*).

Le thioamide de l'acide isonicotinique (T. I. ou 3.264 TH), actif sur la tuberculose de la souris (2), est chimiquement fort proche de l'I. N. H. mais n'agit certainement pas sur le bacille de Koch

(\*) Séance du 12 février 1958.

(\*\*) On a cependant signalé tout récemment que la cyclosérine est un médicament fort utile à la fois dans la lèpre et dans la tuberculose (H. BEISSÈGE, L. CHAMBON, NGUYEN VAN AI et M. PESTEL. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 11 octobre 1957).

comme cet antibacillaire puisqu'il n'existe aucun phénomène de résistance croisée entre ces deux corps, comme l'un de nous l'a montré (3, 4, 5, 6). L'inactivité de l'I. N. H. sur la lèpre ne laisse donc rien présager contre l'activité du T. I.

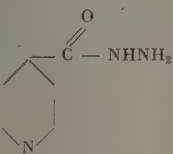
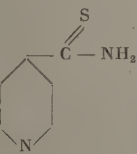
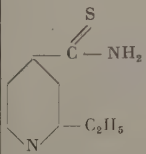
En outre, les thioamides isonicotiniques peuvent être rapprochés des thiosemicarbazones et des thiourées disubstituées, puisque ces trois groupes de composés contiennent en commun le groupement  $\text{CSNH}_2$ . Or, le TB<sub>1</sub> constitue un traitement très actif de la lèpre (7, 8), et la 4-4'-diéthoxydiphénylthiourée (9) ainsi que la 4-butoxy 4'-diméthylaminodiphénylthiourée (10) paraissent donner d'intéressants résultats dans la même maladie. Il était donc logique de rechercher une activité éventuelle du thioamide isonicotinique.

Il est vrai que le mécanisme d'action des thioamides isonicotiniques sur les bacilles tuberculeux est bien différent de celui des thiosemicarbazones et des thiourées disubstituées, puisque les thioamides isonicotiniques font perdre son acido-résistance au bacille tuberculeux en culture (3, 4), ce que fait également l'I. N. H. mais ce que ne font ni les thiosemicarbazones, ni les thiourées.

Le thioamide isonicotinique 3.264 TH se montre *in vitro*, vis-à-vis du bacille tuberculeux, vingt fois moins actif que la streptomycine,

TABLEAU I

*Activité antituberculeuse expérimentale des thioamides*  
(RIST et GRUMBACH).

| Activité                                | INH                                                                                 | Thioamides                                                                          |                                                                                     | Streptomycine |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
|                                         |                                                                                     | 3.264                                                                               | 1.314                                                                               |               |
|                                         |  |  |  |               |
| <i>In vitro</i><br>$\gamma/\text{cm}^3$ | 0,05                                                                                | 20                                                                                  | 0,5                                                                                 | 1             |
| Souris<br>mg. kg.                       | 1,2                                                                                 | 50                                                                                  | 12                                                                                  | 100           |
| Tox. aiguë<br>mg. kg.                   | 200                                                                                 | 1.000                                                                               | 1.000                                                                               | 2.000         |

mais chez la souris il est deux fois plus actif que celle-ci (6). Aussi F. GRUMBACH, N. RIST, D. LIBERMANN et leurs collaborateurs ont-ils pensé que le thioamide était transformé dans l'organisme en un composé plus actif. D. LIBERMANN ayant synthétisé une série de dérivés substitués sur le noyau, les mêmes auteurs ont constaté que le dérivé  $\alpha$ -éthylé (ou 1.314 TH) est beaucoup plus actif *in vitro* et *in vivo* que le thioamide originel (3.264 TH). Mais sa préparation est encore difficile et onéreuse. C'est pourquoi notre expérimentation clinique a d'abord été entreprise avec le thioamide non substitué, de préparation plus simple.

#### EXPÉRIMENTATION CLINIQUE

Nous avons choisi 10 malades, 6 tuberculoïdes et 4 lépromateux, n'ayant jamais été traités antérieurement. L'expérimentation, commencée en mars 1957, porte actuellement sur 6 mois.

#### POSOLOGIE SUIVIE

La dose de 2 g. par jour (8 comprimés à 0,25), atteinte progressivement, a été, à partir de juillet, ramenée à 1,50 ou 1 g. suivant les cas.

#### TOLÉRANCE ET INCIDENTS

Les examens hématologiques n'ont montré aucune anémie ou modification de la formule leucocytaire.

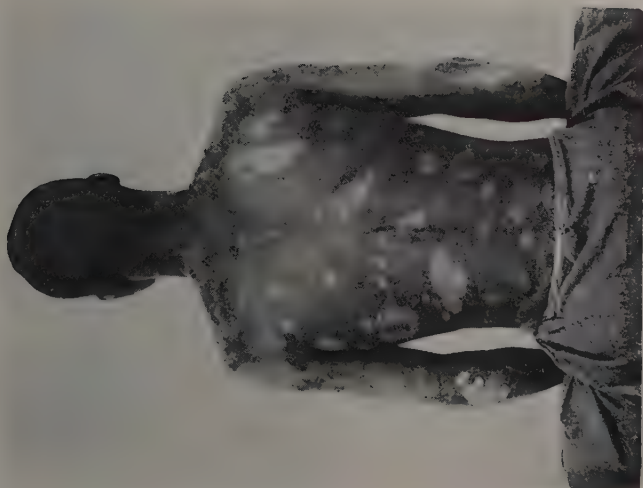
Il ne nous a pas été signalé de nausées ou de vomissements, mais parfois de la diarrhée qu'il était difficile de rattacher étiologiquement au 3.264 TH. Chez 5 malades, 2 tuberculoïdes et 3 lépromateux, recevant 2 g. de produit quotidiens, on a noté, au cours des trois premiers mois, un amaigrissement variant entre 4 et 14 kg. La diminution de la dose, ramenée de 2 g. à 1 g., a stoppé cette chute de poids et amorcé une reprise.

Nous avons remarqué dans trois cas l'apparition d'une chéilite de la lèvre inférieure avec œdème et perlèche : la muqueuse endolabiale était rouge vernissée avec de petites érosions. Ces lésions ont disparu avec la vitaminothérapie PP.

Un malade a constaté après un mois et demi de traitement quotidien à 2 g. la perte transitoire du goût. Une posologie moins élevée lui a permis de récupérer rapidement l'usage de ce sens.

Deux formes tuberculoïdes ont présenté une exacerbation marquée des éléments cutanés, due vraisemblablement à la dose agressive de thioamide. C'est pour ces raisons que nous avons été amenés à diminuer nettement la posologie quotidienne.

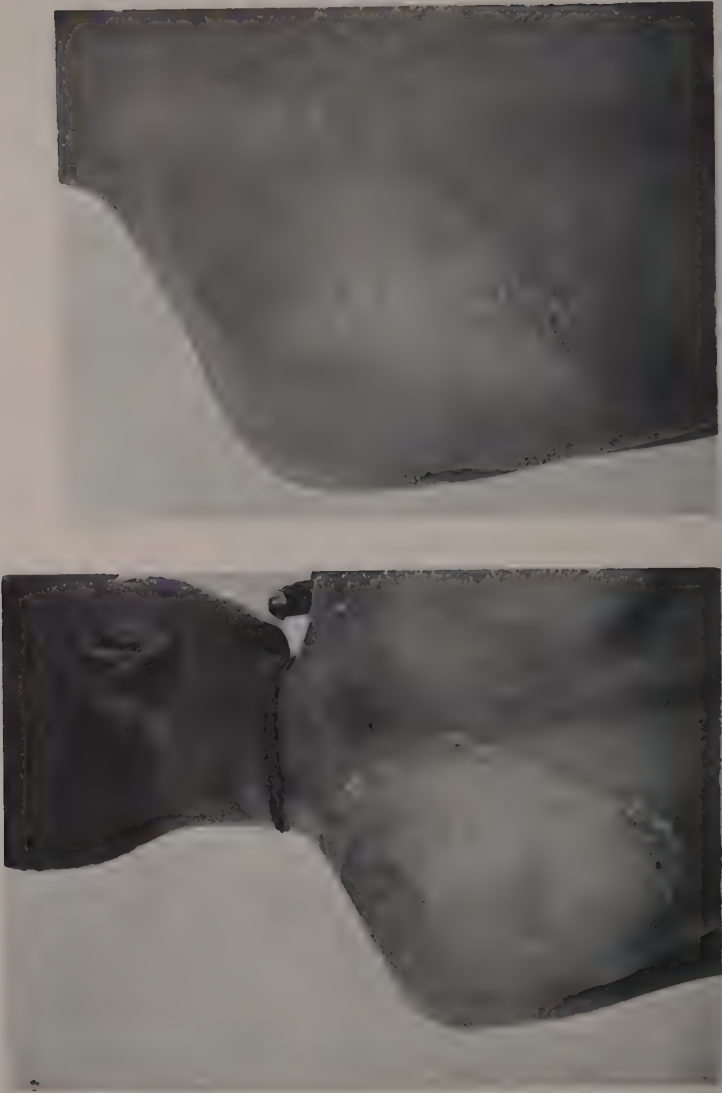
Avût  
1957



Mars  
1957

L'èpre tuberculoïde traité, par le thioamide isonicotinique à la dose de 2 g. par jour.

AOÛT  
1937



MARS  
1937

Lèpre tuberculoïde traitée par le thioamide isonicotinique à la dose de 2 g. par jour.

## RÉSULTATS DU TRAITEMENT

A) *Lépromateux*. — Les quatre cas traités ont été cliniquement améliorés, malgré une perte de poids très importante. Pour une malade, il ne semble pas que le 3.264 TH ait été le seul responsable de l'amaigrissement, car il y avait association de dysenterie amibienne et bilharzienne ; malgré cela, sous l'influence du traitement, les lépromes se sont affaîssés et la régression de toutes les lésions est manifeste. Les autres lépromateux ont eu, eux aussi, une évolution favorable.

L'amélioration clinique se confirme biologiquement par un net abaissement du taux d'agglutination conditionnée de Middlebrook-Dubos. C'est un excellent élément de pronostic. La vitesse de sédimentation n'a été que peu ou pas diminuée, mais la lèpre n'est pas le seul état pathologique capable de la perturber.

Pas de changement dans le nombre et la morphologie des bacilles, mais c'est un fait connu que les améliorations cliniques sont plus précoces que les modifications microbiologiques.

Réactions lépreuses : deux réactions lépreuses, dont l'une a nécessité l'interruption du traitement pendant près d'un mois.

Signalons l'intérêt que représente le cas d'un malade bacillémi- que dont la réaction léprotique se poursuivait depuis de longs mois avec une hyperthermie tenace ; les phénomènes n'ayant cédé ni à l'émétique, ni à la cortisone, un traitement par le 3.264 TH, à la dose de 0 g. 50 par jour, a amené une chute thermique apparemment définitive au huitième jour. Ce fait semble démontrer de façon nette l'action antibacillémique du thioamide isonicotinique.

B) *Tuberculoïdes*. — Sur 6 malades traités, 5 grosses améliorations, 1 malade stationnaire. Ce dernier a présenté une exacerbation de ses macules, mais cette poussée réactionnelle est actuellement en pleine régression.

Les cas « améliorés » le sont remarquablement, et jamais jusqu'à ce jour nous n'avons observé avec la chimiothérapie des améliorations aussi rapides pour des lésions aussi étendues. Certaines taches ont disparu, d'autres ont perdu leur caractère d'activité et sont réduites à une simple dyschromie à peine apparente ou cicatricielle. La récupération de la sensibilité a été importante.

## CONCLUSIONS

Les premiers essais du 3.264 TH dans le traitement de la lèpre se révèlent cliniquement extrêmement favorables et mettent en évidence l'activité certaine de ce produit dans la maladie de Hansen.

TABLEAU I

| Malades | Forme          | Bactérioscopie  |                | Sérologie       |                              | Résultat clinique | Réactions               | Quantité reçue (g.) | Remarques particulières                                                                                           |
|---------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|------------------------------|-------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         |                | Mucus nasal (*) | Peau (*)       | Middlebrook (*) | Vitesse de sédimentation (*) |                   |                         |                     |                                                                                                                   |
| A. C.   | T <sub>M</sub> | o<br>o          | o<br>o         | 1/4<br>1/128    | 21/55<br>62/85               | A + + +           |                         | 110                 | Interruption du traitement pendant plus d'un mois (débile mental ayant fait une fugue).                           |
| M. D.   | T <sub>m</sub> | o<br>o          | o<br>o         | non pratiqué    |                              | A + + +           |                         | 180                 | Petites ulcérations de la lèvre inférieure traitées par vitamines PP.                                             |
| S. D.   | T <sub>m</sub> | +<br>o          | o<br>o         | 1/32<br>1/16    | 82/117<br>83/120             | A + + +           |                         | 200                 | Perte transitoire du goût.<br>Récupération nette de la sensibilité des mains.                                     |
| F. K.   | T <sub>M</sub> | o<br>o          | o<br>o         | non pratiqué    |                              | A + + +           | Pous.<br>réact.<br>loc. | 75                  | N'a que 4 mois de traitement.                                                                                     |
| B. K.   | T <sub>M</sub> | o<br>o          | o<br>o         | non pratiqué    |                              | A + + +           | o                       | 180                 | Gercure des lèvres et perlèche traitées par vitamines PP.                                                         |
| H. C.   | T <sub>m</sub> | o<br>o          | o<br>o         | 1/128<br>1/32   | 32/57<br>22/40               | St.               | Pous.<br>réact.<br>loc. | 200                 | Poussée réactionnelle actuellement en régression.                                                                 |
| S. S.   | L <sub>3</sub> | + + +<br>+ + +  | + +<br>+ +     | 1/512<br>1/16   | 142/146<br>63/93             | A + + +           | o                       | 120                 | Traitement irrégulièrement suivi (perte de poids très importante).<br>Dysenteries à répétition.                   |
| L. B.   | L <sub>2</sub> | + +<br>+ +      | + +<br>+ +     | 1/512<br>1/128  | 31/64<br>26/60               | A + +             | 1                       | 90                  | Réaction lépreuse sévère (arrêt de traitement 1 mois). Reprise progressive.<br>Chéillite traitée par vitamine PP. |
| Y. K.   | L <sub>1</sub> | + +<br>+        | + +<br>+ +     | 1/64<br>1/16    | 98/113<br>67/91              | A + +             | o                       | 180                 | R. A. S.                                                                                                          |
| F. D.   | L <sub>2</sub> | + + +<br>+ + +  | + + +<br>+ + + | 1/512<br>1/64   | 129/132<br>130/135           | A +               | 1                       | 200                 | Actuellement en réaction.<br>L'amélioration était plus nette il y a un mois.                                      |

(\*) La première ligne correspond aux examens faits avant la mise en traitement, la seconde ligne à l'état actuel.

Son action dans les formes lépromateuses est peut-être moins rapide que celle de la D. D. S. Il n'est pas possible de l'affirmer, car nous avons traité trop peu de malades et avec une posologie encore mal établie. Par contre les lépreux tuberculoïdes ont bénéficié au maximum de cette thérapeutique sans doute un peu agressive à la dose de 2 g.

### RÉSUMÉ

Le 3.264 TH est deux fois plus actif que la streptomycine dans la tuberculose expérimentale de la souris. Ce médicament a été administré pendant six mois à quatre lépreux lépromateux. L'amélioration a été manifeste dans tous les cas malgré deux réactions lépreuses. Six lèpres tuberculoïdes ont été améliorées de façon spectaculaire et, semble-t-il, plus rapidement que par les sulfones. La dose de 2 g. par jour, d'abord utilisée, provoque de l'anorexie et de l'amaigrissement. La dose de 1 g. bien tolérée, semble suffisante.

Actuellement, nous recherchons la posologie optimum de façon obligatoirement empirique puisque, pour l'instant, nous ne connaissons pas les méthodes de dosage dans le sang et l'urine. D'après nos dernières observations la dose de 1 g. paraît suffisante, sans entraîner de manifestations d'intolérance.

Tout en poursuivant les essais avec le 3.264 TH, il sera fort intéressant d'entreprendre l'étude de la chimiothérapie avec le dérivé  $\alpha$ -éthylé du T. 1. beaucoup plus actif sur le bacille de Koch.

### BIBLIOGRAPHIE

- (1) LAVIRON (P.) et LAURET (L.). — Essais de traitement de la lèpre par l'hydrazide de l'acide isonicotinique. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1953, **46**, 896.
- (2) GARDNER (T. S.), WENIS (E.) et LEE (J.). — *Journ. Org. Chem.*, 1954, **19**, 753.
- (3) RIST (N.). — Etude expérimentale d'un nouveau médicament antituberculeux, le thioamide de l'acide  $\alpha$ -éthylisonicotinique. *Atti della Soc. Lomb. di Scienza Medico-Biologica*, 1956, **11**, 388 et suiv.
- (4) GRUMBACH (F.), RIST (N.), LIBERMANN (D.), MOYEUX (M.), CALS (S.) et CLAVEL (S.). — Activité antituberculeuse de certains thioamides isonicotiniques substitués sur le noyau. *C. R. Acad. Sciences*, 1956, **242**, 2187 et suiv.
- (5) LIBERMANN (D.), MOYEUX (M.), RIST (N.) et GRUMBACH (F.). — Sur la préparation de nouveaux thioamides pyridiniques actifs dans la tuberculose expérimentale. *C. R. Acad. Sciences*, 1956, **242**, 2409 et suiv.

- (6) LIBERMANN (D.), RIST (N.) et GRUMBACH (F.). — Etudes dans le domaine de la chimiothérapie de la tuberculose. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1956, **38**, 231 et suiv.
- (7) SCHNEIDER (J.), LAVIRON (P.), LAURET (L.) et BASSET (A.). — Traitement de la lèpre par le thiosemicarbazone (TB<sub>1</sub>). *Bull. Soc. Path. exot.*, 1950, **43**, 733 et suiv.
- (8) LAVIRON (P.), LAURET (L.) et SCHNEIDER (J.). — Etude de l'activité antilépreuse des thiosemicarbazones. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1953, **46**, 880 et suiv.
- (9) DAVEY (T. E.), GORDON CURRIE (M. B.). — Clinical trial of diphenylthiourée compound S. U. 1906 (Ciba 15095 E) in the treatment of Leprosy. *Leprosy Review*, 1956, **27**, 94 et suiv.
- (10) BUU-HOI (Ng. Ph.), NGUYEN-BA-KHUYEN et NGUYEN-DAT-XUONG. — Six mois de chimiothérapie antilépreuse au Sud-Vietnam avec le 4,4'-diaminodiphénylsulfoxyde et le 4,4'-diéthoxythiocarbonylde. *Bull. Acad. Nat. de Méd.*, 1955, nos 15-16, 275.

## CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA TOXOPLASMOSE EN AFRIQUE ÉQUATORIALE

### Enquête sérologique sur la toxoplasmose humaine au Moyen-Congo.

Par J. ORIO, R. DEPOUX, J. HEULS et J. CECCALDI (†) (\*)

Découverte presque simultanément en 1908 par NICOLLE et MAN-CEAUX (1) à l'Institut Pasteur de Tunis chez *Ctenodactylus gondii*, et par SPLENDORE (2) au Brésil chez le lapin, la toxoplasmose s'est rapidement révélée une parasitose ubiquitaire très largement répandue tant chez l'homme que chez l'animal.

Huit ans plus tard, en 1916, VAN SACEGHEM (3) identifiait le premier cas de toxoplasmose du lapin à Zambi (Bas-Congo).

SCHWETZ et GERINCK (4) en 1929, décrivent dans le sang d'un rongeur sauvage (*Lophuromys ansorgei*) de Stanleyville, un parasite morphologiquement semblable au toxoplasme.

En 1936, BOISSEAU et NODENOT (5) à l'Institut Pasteur de Brazzaville isolent à partir d'un cobaye de leur élevage, leur première souche de *Toxoplasma gondii*. Ces auteurs, au cours d'une tentative d'adaptation d'une souche humaine de *Trypanosoma gambiense* au névraxe du cobaye, trouvent au 7<sup>e</sup> passage et au cours des passages suivants, des toxoplasmes sous la dure-mère et sur les frottis de matière cérébrale de ces animaux.

Il fallut attendre 1951 pour que GIROUD et GRJEBINE (6) isolent la première souche de toxoplasmes humains du sang d'un européen

(†) *In memoriam*.

(\*) Séance du 8 janvier 1958.

présentant une fièvre exanthématique avec escarre. A la même époque ils isolèrent une autre souche à partir de broyats de tiques (*Rhipicephalus sanguineus*) recueillies sur des chiens autochtones des villages de Ba-Congo et de Poto-Poto.

Cette même année, GIROUD, JADIN et REIZES (7) étudiant la sérologie de 8 sérums prélevés au décours de fièvres exanthématiques avec escarre, trouvent par une réaction de fixation du complément et par le dye-test de SABIN et FELDMAN, des taux significatifs d'anticorps toxoplasmiques.

Ceci permettait à GIROUD de conclure que « ces cas de fièvre exanthématique avec escarre et de forme bénigne, font la transition entre les formes graves de toxoplasmose (type fièvre pourprée) mises en évidence par H. PINKERTON et R. G. HENDERSON, et les cas inapparents provoquant l'infection du fœtus humain et du jeune enfant ».

En 1952, GIROUD, LE GAC et GAILLARD (8) isolent en Oubangui-Chari, deux souches de *T. gondii* sur souris inoculées avec *Thrombicula le gaci* recueillis sur de petits rongeurs de brousse (*Lemniscomys barbarus striatus* et *Mylomys cunninghami alberti*).

Toujours en Oubangui, GIROUD, LE GAC, ROGER et GAILLARD (9) isolent au cours de divers syndromes cliniques quatre nouvelles souches humaines : les souches F 10, T 11, W 11 et B 12. Cette dernière souche, dont nous reparlerons ultérieurement, a été isolée par passages sur cobayes à partir du sang d'un européen de Berbérati, prélevé au 5<sup>e</sup> jour d'une fièvre boutonneuse avec escarre.

Ces résultats établissant de façon péremptoire l'existence de la toxoplasmose, tant humaine qu'animale, en Afrique Equatoriale, il nous a paru intéressant de rechercher quelle était l'incidence des anticorps toxoplasmiques dans la population africaine de Brazzaville.

Parmi les diverses méthodes qui s'offraient à nous (10) pour mener cette enquête épidémiologique, nous avons retenu la réaction de fixation du complément.

Le dye-test de SABIN et FELDMAN (11), malgré ses qualités reconnues de sensibilité et de spécificité, et malgré la simplification technique apportée par LELONG et DESMONTS (12), a dû être écarté comme méthode de routine par suite de la difficulté de se procurer des sources stables de facteur accessoire.

#### MATÉRIEL ET TECHNIQUES

Nous avons utilisé au cours de cette enquête :

— des sérums « tout venant » adressés par les divers dispensaires de Brazzaville au laboratoire de sérologie de l'Institut Pasteur ;

— des sérums de malades présentant un syndrome clinique pouvant faire suspecter une toxoplasmose, adressés par les services de Médecine, de Pédiatrie, d'Ophtalmologie, de Neuro-Psychiatrie de l'Hôpital Général de Brazzaville (\*);

— des sérums de paludéens, prélevés chez des malades au cours d'un accès fébrile ultérieurement authentifié par le laboratoire, ou chez des sujets porteurs d'une splénomégalie palustre vraisemblable;

— des sérums de lépreux;

— des sérums de sujets présentant une tréponématose (syphilis ou pian) confirmée par le laboratoire;

— des sérums de trypanosomés.

La technique de fixation du complément que nous avons adoptée est une technique de type Kolmer rapide, dont les résultats après divers essais nous ont paru superposables à ceux de la réaction de Kolmer standard, avec fixation prolongée à basse température, recommandée par la plupart des auteurs (13).

— Les sérums, avant leur emploi, étaient inactivés 30 minutes au bain-marie à 56°. Ils étaient systématiquement testés au dilution du 1/4 et du 1/8. Le taux limite de positivité de tous les sérums fixant le complément au 1/8 était recherché par l'étude de leurs dilutions au 1/16, 1/32, 1/64, 1/128, 1/256...

— L'enzootie toxoplasmique sévissant chez les cobayes de notre élevage nous interdisait d'utiliser leur sérum comme complément, et nous nous sommes adressés à l'alexine sèche de l'Institut Pasteur de Paris.

— Le sérum hémolytique de même provenance, entrainé dans la réaction à la dose de 2 U sous le volume de 0 ml.1.

— Les hématies de mouton lavées soigneusement 3 fois, étaient employées en suspension à 2 0/0.

— Nous avons effectué nos réactions avec des antigènes préparés sur place avec diverses souches de toxoplasmes. Nous avons débuté avec un antigène préparé à partir de la souche B 12 de GIROUD isolée en 1952 à Berbérati; nous avons terminé avec un antigène préparé avec une souche C 1 isolée par nous-même d'un cobaye de notre élevage. Ces souches étaient et sont toujours régulièrement entretenues sur souris par passages cerveau-péritoine.

Nous avons utilisé successivement un antigène préparé selon la technique de STEEN et KASS (14) à base d'exsudat péritonéal de souris infectées, puis l'antigène de WARREN et RUSS (15) à base de membrane chorio-allantoïque d'embryon de poulet parasité.

Des broyats de rates de souris et de membranes chorio-allantoïques

(\*) Nous tenons à remercier particulièrement les docteurs CHARMOT, BONEL, RAYNAUD et SAGNET, chefs de service à l'Hôpital Général de Brazzaville.

saines, congelés et décongelés 10 fois puis centrifugés à grande vitesse, constituaient respectivement les témoins non spécifiques de nos deux antigènes.

— Les dilutions, solutions ou suspensions des éléments intervenant dans la réaction étaient faites dans le tampon de MAYER au Véronal-Véronal sodique (16).

### *Titrage.*

— Après titrage, le sérum hémolytique était utilisé à la dose de 2 U.

— Le titrage du complément était pratiqué le jour même de la réaction en présence de l'antigène. On employait 2 U sous le volume de 0 ml.4.

— Nos antigènes titrés après leur préparation par rapport à des sérums positifs de titre connus, merthiolatés à 1 pour 10.000, étaient conservés au congélateur à  $-25^{\circ}$ . Ils se sont avérés remarquablement stables.

— Sauf le complément, tous les éléments intervenant dans la réaction étaient utilisés sous le volume de 0 ml.1.

La fixation du complément sur le mélange : dilution du sérum-antigène se faisait pendant une heure au bain-marie à  $37^{\circ}$ . Le système hémolytique était alors ajouté et la lecture à 50 0/0 d'hémolyse avait lieu 10 minutes après la lyse des témoins spécifiques et non spécifiques.

### RÉSULTATS

Nous avons effectué un total de 1.271 réactions.

Les sérums fixant le complément à des dilutions égales ou supérieures au 1/8 étaient considérés comme positifs.

Ces sérums se répartissent comme suit :

a) 1.139 réactions ont été pratiquées sur des sérums africains de sujets provenant des différents dispensaires de la ville.

Les résultats sont les suivants :

TABLEAU I

| Age             | Nombre de réactions | Nombre de réactions négatives | Nombre de réactions positives au |     |      |      |      |       |
|-----------------|---------------------|-------------------------------|----------------------------------|-----|------|------|------|-------|
|                 |                     |                               | 1/4                              | 1/8 | 1/16 | 1/32 | 1/64 | 1/128 |
| 0 à 2 ans. .    | 14                  | 14                            | 0                                | 0   | 0    | 0    | 0    | 0     |
| 2 à 5 ans. .    | 14                  | 13                            | 1                                | 0   | 0    | 0    | 0    | 0     |
| 5 à 15 ans. .   | 242                 | 198                           | 26                               | 14  | 2    | 1    | 0    | 1     |
| 15 à 30 ans. .  | 662                 | 535                           | 47                               | 54  | 11   | 9    | 6    | 0     |
| Plus de 30 ans. | 197                 | 162                           | 17                               | 14  | 3    | 1    | 0    | 0     |

Les pourcentages peuvent s'établir ainsi :

TABLEAU II

|                              | Réactions positives |                                 |
|------------------------------|---------------------|---------------------------------|
|                              | Au 1/4              | Supérieures<br>ou égales au 1/8 |
| De 0 à 2 ans . . . . .       | 0 0/0               | 0 0/0                           |
| De 2 à 5 ans . . . . .       | 7,14 »              | 0 »                             |
| De 5 à 15 ans . . . . .      | 18,18 »             | 7,43 »                          |
| De 15 à 30 ans . . . . .     | 19,18 »             | 12,08 »                         |
| De 30 et au-dessus . . . . . | 17,76 »             | 9,13 »                          |

Ces résultats sont schématisés dans la figure ci-contre :

Le pourcentage global des réactions positives au 1/4 est de 18,16 0/0 et celui des réactions égales ou supérieures au 1/8 de 10,27 0/0.

b) 45 sérums de malades dont l'affection pouvait évoquer une toxoplasmose ont été examinés. Ils se répartissent comme suit :

27 sérums provenant du service de Neuro-Psychiatrie de l'Hôpital (démence caractérisée, arriération mentale, épilepsie).

4 sérums de nouveau-nés hydrocéphales.

1 sérum d'une petite fille microcéphale, idiote, âgée de 8 ans.

14 sérums de malades atteints d'affections oculaires (8 uvéites, 6 chorio-rétinites).

Cinq sérums ont présenté des réactions égales ou supérieures au 1/8 :

— une démence, positive au 1/8 ;

— un épileptique en état de mal, positif au 1/16 ;

— deux chorio-rétinites, l'une positive au 1/64, l'autre au 1/128 ;

— une microcéphale idiote, hospitalisée pour un syndrome méningé d'étiologie indéterminée, a présenté un taux de fixation au 1/128 transitoire, car revue 45 puis 75 jours plus tard, son sérum ne fixait plus le complément qu'au 1/8.

Les deux intéressants malades atteints de chorio-rétinites vraisemblablement toxoplasmiques quittèrent l'hôpital. Il fut impossible de les retrouver et nous n'avons pu suivre l'évolution de leur taux d'anticorps.

c) 50 sérums de paludéens de tout âge. 10,4 0/0 de réactions se sont révélés positives.

d) Nous avons testé le sérum de 6 lépreux en pleine évolution, chiffre insuffisant pour l'établissement d'un pourcentage.

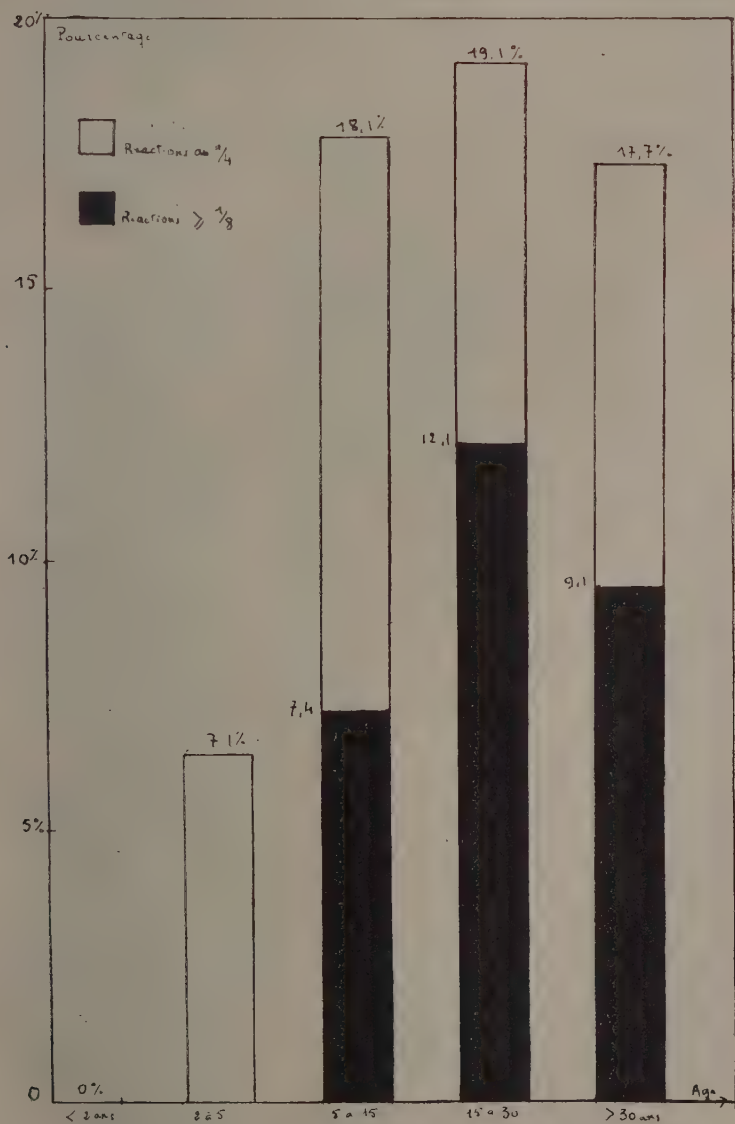


Fig. 1.

e) 30 sérums de trypanosomés récemment dépistés à tous les stades de la maladie, ou d'anciens malades en traitement, ont été examinés

sous l'angle des anticorps toxoplasmiques et trypanosomiens fixant le complément, en utilisant des techniques identiques à des détails près (17). Le pourcentage global de réactions positives au 1/8 est de 10 0/0.

Le tableau suivant coordonnera les résultats des diverses investigations pratiquées :

TABLEAU III

| N°   | Age | Sexe | Sang | Ganglion | L. C. R.         | Fixation<br>du complément |      |
|------|-----|------|------|----------|------------------|---------------------------|------|
|      |     |      |      |          |                  | Trypano                   | Toxo |
| 2177 | 61  | F    | o    | o        | 0 — 0,22 — oT    | 1/32                      | —    |
| 5797 | 44  | F    | o    | o        | 1 — 0,20 — oT    | 1/96                      | 1/4  |
| 5827 | 12  | H    | o    | o        | 6 — 0,22 — oT    | 1/32                      | —    |
| 5830 | 26  | H    | o    | + T      | 0 — 0,22 — oT    | 1/128                     | —    |
| 5857 | 39  | F    | o    | o        | 350 — 0,70 — + T | 1/32                      | 1/32 |
| 5842 | 27  | H    | o    | o        | 0 — 0,18 — oT    | 1/32                      | 1/8  |
| 5848 | 40  | F    | + T  | o        | 102 — 0,50 — + T | 1/8                       | —    |
| 5850 | 40  | H    | + T  | + T      | 1 — 0,20 — oT    | 1/16                      | —    |
| 5903 | 44  | F    | o    | + T      | 5 — 0,25 — oT    | —                         | 1/4  |
| 5906 | 40  | H    | o    | o        | 31 — 0,50 — + T  | —                         | —    |
| 5919 | 11  | F    | o    | + T      | 69 — 0,22 — + T  | —                         | —    |
| 5924 | 56  | F    | o    | o        | 909 — 1 g — + T  | —                         | —    |
| 5925 | 20  | H    | o    | o        | 199 — 0,75 — + T | —                         | —    |
| 5926 | 35  | H    | o    | o        | 687 — 0,70 — + T | —                         | —    |
| 5836 | 24  | F    | o    | o        | 5 — 0,32 — oT    | —                         | —    |
| 5847 | 29  | F    | o    | o        | 3 — 0,20 — oT    | —                         | —    |
| 5742 | 32  | F    | o    | o        | 7 — 0,20 — oT    | 1/128                     | —    |
| 5742 | 32  | F    | o    | o        | —                | 1/16                      | —    |
| 5864 | 48  | F    | + T  | + T      | 95 — 0,50 — + T  | —                         | 1/4  |
| 5734 | 35  | F    | o    | o        | 0 — 0,20 — oT    | —                         | —    |
| 5769 | 12  | H    | o    | o        | 208 — 0,70 — + T | —                         | —    |
| 5908 | 26  | H    | + T  | + T      | 5 — 0,25 — oT    | 1/4                       | —    |
| 5930 | 25  | H    | + T  | + T      | 35 — 0,30 — oT   | 1/8                       | —    |
| 5906 | 16  | H    | o    | o        | 106 — 0,40 — + T | 1/64                      | 1/4  |
| 5931 | 15  | H    | + T  | + T      | 100 — 0,40 — oT  | —                         | —    |
| 5933 | 25  | F    | + T  | o        | 3 — 0,22 — oT    | —                         | —    |
| 5934 | 14  | H    | o    | + T      | 1 — 0,15 — oT    | 1/4                       | 1/8  |
| 5935 | 17  | F    | o    | + T      | 456 — 0,50 — + T | 1/16                      | 1/4  |
| 5466 | 21  | F    | o    | o        | 104 — 0,50 — + T | 1/8                       | —    |
| 5937 | 15  | F    | o    | o        | 474 — 0,50 — + T | 1/16                      | —    |

## INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS ET CONCLUSIONS

1° Cette enquête épidémiologique, qui a eu pour but de rechercher en Afrique Equatoriale l'incidence de la toxoplasmose sous ses formes apparentes et inapparentes, nous a donné des résultats compara-

bles à ceux obtenus par les auteurs français dans la métropole et en Afrique du Nord.

En effet, DESMONTS (18) à Paris obtient 19,6 0/0 de réactions positives au 1/4, alors que nous en trouvons 18,16 0/0.

Quant aux réactions égales ou supérieures au 1/8, GARIN (19) et FAURE (20) à Lyon en obtiennent 8,5 0/0, BALOZET (21) à Alger 10 0/0, et VERMEIL (22) dans le Nord de la Tunisie 10,5 0/0, Nous-même à Brazzaville 10,27 0/0.

Ces chiffres, en tenant compte des différences de techniques et d'interprétation des résultats, reflètent une même incidence de cette parasitose en France et en Afrique.

Quoi qu'il en soit, on constate en examinant les tableaux et schémas :

— que tous les sérums de nourrissons normaux, jusqu'à l'âge de 2 ans ne dévient pas le complément ;

— qu'à partir de cet âge jusqu'à l'âge adulte, le pourcentage de réactions positives ne fait que croître pour atteindre son maximum chez l'adulte jeune et rester en palier au-delà de 30 ans ;

— que les plus forts taux de positivité se situent entre 15 et 30 ans, âge auquel GIROUD et ses collaborateurs ont isolé dans ce pays leurs souches humaines de toxoplasmes.

2° Au cours de cette étude nous avons testé, comme nous l'avons dit, le sérum de sujets atteints d'une ou de plusieurs maladies qui sévissent à l'état endémique dans ce pays.

— Les 50 sérums de paludéens examinés nous ont donné un pourcentage de 10,4 0/0 réactions positives au 1/8. Ce résultat, comparable à celui obtenu sur les 1.139 sujets sains, nous permet de nous rallier à l'opinion de CATHIE (23) qui infirme celle de VERMEIL. Nous pensons que, même en zone d'endémie, le paludisme ne représente pas « un écueil dans l'interprétation statistique d'une telle enquête ».

— Les tréponématoses, syphilis ou pian, très fréquentes dans ces régions, dépistées par les techniques classiques (Kolmer, Kline, V. D. R. L.) ne troublent absolument pas notre réaction.

— Enfin, l'examen du tableau III groupant les résultats des épreuves biologiques effectuées chez 30 trypanosomés, montre qu'il n'y a aucun parallélisme entre les taux d'anticorps toxoplasmiques et trypanosomiens fixant le complément.

En conclusion, la toxoplasmose existe en Afrique Equatoriale. L'isolement en 1916 d'une souche animale de *Toxoplasma gondii* laissait prévoir la possibilité d'infections humaines que GIROUD identifiait à partir de 1951 ; l'incidence de cette parasitose, d'après les

résultats de notre enquête sérologique, est la même qu'en France et en Afrique du Nord.

Le caractère protéiforme de la maladie rend son diagnostic clinique difficile sinon impossible sans l'aide du laboratoire. Sachant maintenant que la spécificité de notre réaction de fixation du complément n'est pas modifiée par la présence des maladies endémiques de ce pays, nous poursuivons cette étude en couplant notre réaction type Kolmer au test de toxoplasmolyse.

### RÉSUMÉ

Les auteurs ont recherché, par une réaction de fixation du complément du type Kolmer rapide, l'incidence des anticorps toxoplasmiques fixant le complément de 1.271 sérums africains du Moyen-Congo. Au cours de cette enquête, ils ont recherché la possibilité d'interférence des différentes grandes endémies tropicales sur leur réaction. Les résultats obtenus sont comparables à ceux publiés par les auteurs français dans la métropole ou en Afrique du Nord. Cette étude confirme la spécificité de la réaction de fixation du complément et complète les résultats de GIROUD et collaborateurs sur la toxoplasmose humaine en Afrique Equatoriale.

*Institut Pasteur de Brazzaville.*

### BIBLIOGRAPHIE

1. NICOLLE et MANCEAUX. — Sur une infection à corps de Leishman (ou organismes voisins) observée chez le Gondi. *C. R. Acad. Sciences*, 1908, **147**, 768.  
NICOLLE et MANCEAUX. — Sur un protozoaire nouveau du Gondi (*Toxoplasma* n. gen.). *C. R. Acad. Sciences*, 1909, **148**, 369.
2. SPLENDRE (A.). — Un nuovo protozoa parassita de conigli incontrato nelle lesioni anatomiche d'una malattia chi ricorda in molti punti il Kala-Azar del uomo. *Rev. Soc. Sc. São Paulo*, 1908, **3**, 109.  
SPLENDRE (A.). — Sur un nouveau protozoaire parasite du lapin. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1909, 462.
3. VAN SACEGHEM (R.). — Observations sur des infections naturelles par *Toxoplasma cuniculi*. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1916, 432.
4. SCHWETZ (J.) et Mlle GERINCK. — Sur quelques parasites sanguicoles des rongeurs de Stanleyville. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1929, 657.
5. BOISSEAU (R.) et NODENOT (L.). — Un cas de toxoplasmose spontanée du cobaye observée à l'Institut Pasteur de Brazzaville (A. E. F.). *Bull. Soc. Path. exot.*, 1936, **29**, 135.

6. GIROUD et GRJEBINE (A.). — Fièvres exanthématiques au Moyen-Congo et Toxoplasmose. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1951, **44**, 54.
7. GIROUD (P.), JADIN (J.) et REIZES. — Nouveaux résultats concernant les fièvres exanthématiques avec ulcération ou tache noire et les toxoplasmoses au Moyen-Congo. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1951, **44**, 422.
8. GIROUD (P.), LE GAC et GAILLARD. — Mise en évidence de toxoplasmes sur souris inoculées avec des broyats de *Thrombicula le gaci* (Marc André 1950) recueillis sur *Lemniscomys barbarus striatus* et sur *Milomys cuninghamsi alberti*, capturés en Oubangui-Chari. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1952, **45**, 449.
9. GIROUD (P.), LE GAC, ROGER et GAILLARD. — La toxoplasmose de l'adulte. *Semaine des Hôpitaux de Paris*, 1953, **77**, 4036.
10. BLANC (G.). — Toxoplasmose. *Maroc Médical*, 1956, 1097.
11. SABIN (A. B.) et FELDMAN (H. A.). — Dyes as microchemical indicators of a new immunity phenomenon affecting a protozoon parasite (*Toxoplasma*). *Science*, 1948, **108**, 660.
12. LELONG (M.) et DESMONTS (G.). — L'emploi du microscope à contraste de phase dans la réaction de Sabin et Feldman. *C. R. Soc. Biol.*, 1951, **145**, 1660.  
DESMONTS (G.). — Sur la technique de l'épreuve de lyse des toxoplasmes : réaction de Sabin-Feldman. *Semaine des Hôpitaux de Paris (Archives de Biologie Médicale)*, 1955, 4.
13. DESMONTS (G.). — Toxoplasmose. *Encyclopédie Médico-chirurgicale. Maladies infectieuses*, 8098, B 10.
14. STEEN et KASS. — A new *Toxoplasma* antigen for complement fixation test. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, 1951, **28**, 36.
15. WARREN et RUSS. — Cultivation of *Toxoplasma* in embryonated eggs. Antigen derived from chorio-allantoic membrane. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1948, **67**, 85.
16. MAYER (M. M.), CROFT (C. C.) et GRAY (M. M.). — *J. exp. Med.*, 1948, **88**, 427.
17. DEPOUX (R.), MERVEILLE (P.) et CECCALDI (J.). — Étude de la réaction de fixation du complément dans la trypanosomiasse humaine. *Ann. Inst. Pasteur*, 1956, **91**, 684.
18. LELONG (M.) et DESMONTS (G.). — Sur la signification des réactions sérologiques de la toxoplasmose en clinique humaine. *Presse médicale*, 1955, **63**, 133.
19. GARIN (J. P.). — Étude du toxoplasme et de la toxoplasmose humaine acquise. *Thèse Médecine*, Lyon, 1953, Bosc, édit.
20. FAURE (P.). — La toxoplasmose humaine. Épidémiologie. Enquête sérologique. *Thèse Médecine*, Lyon, 1953, Bosc, édit.
21. BALOZET. — Enquête sérologique sur la toxoplasmose de l'homme et du chien dans la région d'Alger. *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, 1955, **33**, 78.
22. VERMEIL (C.). — Enquête sérologique sur la toxoplasmose humaine dans le Nord de la Tunisie. *Arch. Inst. Pasteur de Tunis*, 1955, **32**, 407.
23. CATHIE (I. A. B.). — An appraisal of the diagnostic value of the serological tests for Toxoplasmosis. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1957, **51**, 104.

## ACTION DE L'AMPHOTÉRICINE B DANS L'HISTOPLASMOSE AFRICAINE A GRANDES FORMES

Par E. DROUHET (\*)

Aucun traitement n'a jusqu'à présent donné des résultats favorables dans la forme viscérale disséminée de l'histoplasmosse classique à *Histoplasma capsulatum* ; il est de même pour l'histoplasmosse africaine à grandes formes qui se présente plus souvent sous forme de lésions cutanées ou sous-cutanées granulomateuses, à évolution lente, apparemment bénigne, mais qui évolue quelquefois fatalement avec disséminations hépatiques, pulmonaires ou péritonéales (3).

La découverte des antibiotiques polyènes a ouvert une nouvelle ère dans la thérapeutique des mycoses et donné l'espoir de voir guérir des mycoses profondes souvent mortelles. Parmi les polyènes antifongiques, la nystatine (tétraène) se montre active *in vitro* sur de nombreuses souches d'*Histoplasma capsulatum* d'origine américaine, ainsi que sur des souches africaines (5) ; *in vivo*, elle est active par voie parentérale dans l'histoplasmosse expérimentale de la souris (2, 5, 9) et du hamster doré (5). Toutefois, cet antibiotique ne trouve pas d'application thérapeutique dans l'histoplasmosse humaine, car il est difficilement toléré par voie parentérale et faiblement résorbé par voie orale. Dernièrement, l'amphotéricine B, antibiotique heptaène isolé d'un *Streptomyces*, décrite par GOLD et coll. (8) et par VANDEPUTTE et coll. (15) s'est montrée remarquablement active par voie orale ou parentérale dans les mycoses expérimentales suivantes : candidose (13, 14), cryptococcose (12, 13, 14), histoplasmosse américaine (1, 12), coccidioïdomycose (14), blastomycose (6) et même dans plusieurs cas humains de mycoses profondes (7, 10, 11).

Afin de connaître l'activité de l'amphotéricine B dans l'histoplasmosse expérimentale provoquée par les souches africaines d'histoplasme à grandes formes, nous avons entrepris ce travail ; la souris ainsi que le hamster doré, dont l'intérêt expérimental a été souligné auparavant (4) ont été utilisés pour cette étude.

### MATÉRIEL ET MÉTHODES

*Antibiotiques.* — Pour l'étude *in vitro* nous avons utilisé le lot Diam 8-12-24 CR d'amphotéricine B purifiée titrant 850 µg./mg. Pour l'étude *in vivo* en l'absence d'une quantité suffisante d'amphotéricine B pure,

(\*) Séance du 8 janvier 1958.

on a utilisé le lot St-691-11-15, mélange d'amphotéricine A et B en proportions égales : mais les résultats obtenus peuvent être attribués uniquement à l'amphotéricine B, la seule fraction absorbée par voie digestive, ainsi que nous l'avons montré précédemment dans le traitement de la blastomycose expérimentale (6).

*Souches.* — Les souches africaines d'*Histoplasma* employées sont la souche 828 B isolée d'un cas d'histoplasmosse cutanée africaine à formes intermédiaires (cas n° 5 étudié par CAMAIN et coll. (3)) et la souche 936 B isolée d'un cas d'histoplasmosse généralisée africaine à grandes formes (cas n° 7 de CAMAIN et coll. (3)). La sensibilité *in vitro* à l'amphotéricine B de deux souches américaines d'*Histoplasma capsulatum* (souche 62 I. P. et souche 69 S) a été faite comparativement aux précédentes. Ces souches sont maintenues dans la phase mycélienne sur le milieu gélosé glucosé de Sabouraud, à la température ordinaire. La phase levure utilisée pour l'inoculation aux animaux est obtenue à 37° par passages successifs sur le milieu de Kurung.

*Étude in vitro.* — La sensibilité de la phase mycélienne est étudiée d'une part en milieu gélosé (milieu de Sabouraud glucosé coulé en boîtes de Petri de 10 cm.), d'autre part en milieu liquide (milieu de Sabouraud). La sensibilité de la phase levure est étudiée à 37° sur le milieu gélosé sang-cystéine-cerveau-cœur coulé en boîtes de Petri. L'inoculum est constitué par des levures pour l'étude de la sensibilité de la phase levure et par des spores ou fragments de mycélium pour l'étude de la sensibilité de la phase mycélienne.

*Étude in vivo.* — Elle est faite sur des souris blanches pesant environ 20 g. et des hamsters dorés jeunes pesant environ 30 g. Pour l'inoculation nous avons employé 0 cm<sup>3</sup> 5 d'une suspension de levures contenant environ 1 million de cellules par centimètre cube. A l'autopsie des animaux morts ou sacrifiés on prélève des fragments de rate, de foie et de poumons qui sont ensemencés sur le milieu de Sabouraud et mis à la température de 27°. Au début nous avons utilisé comparativement des tubes bouchés au coton et des tubes capuchonnés avec des bouchons métalliques à vis. Les résultats défavorables obtenus avec ces derniers tubes nous ont amené à les supprimer. Les cultures sont examinées régulièrement chaque semaine pendant 4 semaines. Pour certains animaux, des contrôles histologiques d'organes sont effectués.

Chez la souris, l'amphotéricine est incorporée à l'eau de boisson à raison de 10 mg. par 20 cm<sup>3</sup>, volume mis à la disposition d'un lot de 5 souris et renouvelé chaque jour ; chez le hamster, l'amphotéricine est administrée directement dans la bouche ; deux gouttes d'une suspension contenant 2 mg. de produit par goutte sont administrées 2 fois par jour (total 8 mg. par hamster). La souche 828 B est inoculée chez 60 hamsters partagés en 3 lots de 20 animaux. Un lot non traité sert de témoin, un lot de hamsters est traité prophylactiquement 24 heures avant l'inoculation et pendant les 6 semaines suivantes et le troisième lot est traité 48 heures après l'inoculation et les 6 semaines suivantes. Les souches 828 B et 936 B sont inoculées respectivement à des souris séparées en lots d'animaux témoins sans traitement et en lots d'animaux traités immédiatement après l'inoculation pendant 6 semaines.

## RÉSULTATS

## I. — Action de l'amphotéricine B in vitro.

L'amphotéricine B a une puissante action antifongique sur les deux phases d'histoplasmes d'origine américaine ou d'origine africaine. En milieu liquide à 25°, à la concentration 0  $\mu$ g 1/cm<sup>3</sup> elle inhibe pendant 10 jours la croissance des 4 souches d'*Histoplasma*. En milieu gélosé au sang à 37°, l'amphotéricine B inhibe les levures pendant 4 jours à des concentrations variant entre 0  $\mu$ g 3 et 1  $\mu$ g 5/cm<sup>3</sup>.

TABLEAU I

Activité thérapeutique de l'amphotéricine B  
dans l'histoplasmosé africaine.

| Animaux                            | Hamsters      |                                                   |                                                   | Souris        |               |               |               |
|------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Inoculum<br>(phase levure)         | Souche 828 B  |                                                   |                                                   | Souche 828 B  |               | Souche 936 B  |               |
| Traitement (*)<br>(6 semaines)     | lot<br>témoin | lot traité<br>24 heures<br>avant ino-<br>culation | lot traité<br>48 heures<br>après ino-<br>culation | lot<br>témoin | lot<br>traité | lot<br>témoin | lot<br>traité |
| Mortalité<br>après 6 semaines      | 14/20         | 1/20                                              | 1/20                                              | 1/20          | 1/20          | 4/20          | 0/20          |
| <i>Lésions pathologiques</i> (**). |               |                                                   |                                                   |               |               |               |               |
| Point d'inoculation . . .          | +             | 0                                                 | 0                                                 | +             | +             | ++            | 0             |
| Lésions péritonéales. . .          | +++           | 0                                                 | 0                                                 | +             | 0             | 0             | 0             |
| Ganglions mésentériques. .         | +++           | 0                                                 | ±                                                 | ++            | ±             | ++            | ++            |
| Foie . . . . .                     | +++++         | 0                                                 | 0                                                 | h             | 0             | h             | 0             |
| Rate . . . . .                     | +++++         | 0                                                 | 0                                                 | h             | 0 ou h        | h             | 0 ou h        |
| Organes génitaux . . .             | ++            | 0                                                 | 0                                                 | ++            | 0             | ++            | 0             |
| <i>Cultures positives.</i>         |               |                                                   |                                                   |               |               |               |               |
| Lecture après :                    |               |                                                   |                                                   |               |               |               |               |
| 2 semaines . . . . .               | 19/20         | 4/20                                              | 10/20                                             | 15/15         | 0/15          | 15/15         | 0/15          |
| 4 semaines . . . . .               | 20/20         | 10/20                                             | 13/20                                             | 15/15         | 1/15          | 15/15         | 0/15          |

(\*) Amphotéricine AB administrée par voie orale dans l'eau de boisson (2 mg. par jour) pour les souris et à la pipette pour les hamsters (8 mg. par jour).

(\*\*) 0 absence de lésions; ± à ++++ : degré des lésions nodulaires; h : hypertrophie.

## II. — Action de l'amphotéricine B in vivo.

Les résultats concernant le traitement par l'amphotéricine des hamsters et des souris infectés sont résumés dans le tableau I.

*Souche 828 B* : Chez le hamster, la mortalité est très élevée dans le lot d'animaux non traités (14 animaux sur 20 inoculés sont morts) ; la mortalité est très réduite chez les animaux traités prophylactiquement 24 heures avant l'inoculation (1 mort sur 20) ou tardivement, 48 heures après l'inoculation (1 mort sur 20). Chez les animaux non traités, morts spontanément ou sacrifiés 6 semaines après l'inoculation, on constate de très nombreuses lésions d'histoplasmosse généralisée caractérisée par des lésions nodulaires du foie, de la rate, du péritoine, des organes génitaux, par une hypertrophie des ganglions mésentériques et par des abcès au point d'inoculation.

Par contre, chez les animaux traités on constate l'absence de toute lésion macroscopique, 100 0/0 des cultures provenant des animaux non traités sont positives, tandis que seulement 50 0/0 des cultures des animaux traités prophylactiquement et 65 0/0 des animaux traités tardivement sont positives, 4 semaines après l'ensemencement.

Chez la souris, la mortalité est réduite dans le lot d'animaux traités, ainsi que dans le lot témoin ; par contre les lésions pathologiques observées à l'autopsie des animaux morts ou sacrifiés à la fin de l'expérience sont très marquées chez les animaux non traités et très réduites chez les animaux traités. Toutes les cultures des animaux non traités sont positives, tandis que les cultures des animaux traités sont négatives à une seule exception près.

*Souche 936 B* : 4 souris sur 20 inoculées sont mortes dans le lot non traité, tandis qu'on ne constate aucune mortalité dans le lot traité. Le contraste entre les nombreuses lésions des animaux du lot non traité et l'absence de lésion chez les animaux traités est net. Il est le même pour les rétrocultures des organes d'animaux, positives pour les animaux non traités et négatives pour les animaux traités.

## DISCUSSION

D'après ces expériences, l'amphotéricine B par voie orale a une remarquable activité thérapeutique dans l'histoplasmosse africaine de la souris et du hamster doré. Ces résultats concordent avec ceux

obtenus par LOURIA, FEDER et EMMONS (12) dans l'histoplasmose classique de la souris, traitée par l'amphotéricine B par voie orale ou péritonéale, et avec ceux obtenus par BAUM, RUBEL et SCHWARZ (1) dans l'histoplasmose du hamster traité par voie sous-cutanée. Ces derniers auteurs soulignent la faible résorption d'amphotéricine B par cette voie et en associant cet antibiotique aux sulfamides, ils obtiennent un taux de survie plus grand qu'avec chaque produit seul. Dans un travail sur la thérapeutique de la blastomycose expérimentale nous avons montré que l'amphotéricine A, un tétraène proche de la nystatine et extrait du même *Streptomyces* que l'amphotéricine B, n'a pas d'activité thérapeutique par voie orale, n'étant pas résorbée par cette voie : par contre l'amphotéricine B ou le mélange des deux amphotéricines s'est montré particulièrement efficace. L'activité favorable sur l'histoplasmose africaine du produit contenant les deux amphotéricines doit être attribuée uniquement à l'amphotéricine B ; elle se résorbe par voie orale tandis que l'amphotéricine A n'est pas résorbée par cette voie. Ainsi, d'après LOURIA et coll. (12) l'administration journalière à la souris de 75 à 150  $\mu\text{g}$  d'amphotéricine B par kilogramme amène dans le sang un niveau d'antibiotique de 0  $\mu\text{g}$  7 à 1  $\mu\text{g}$  5/ $\text{cm}^3$  : chez l'homme l'administration de 2 g. 4 à 5 g. par jour permet d'obtenir un niveau sanguin d'amphotéricine de 0  $\mu\text{g}$  12 à 0  $\mu\text{g}$  21/ $\text{cm}^3$ . Comme la sensibilité *in vitro* des histoplasmes à l'amphotéricine B est considérable (0  $\mu\text{g}$  1 à 0  $\mu\text{g}$  3/ $\text{cm}^3$ ) et que chez les animaux les doses de 100  $\mu\text{g}$ /kg par jour se sont montrées efficaces dans l'histoplasmose expérimentale, une application thérapeutique de cet antibiotique a toutes chances d'être efficace dans le cas d'histoplasmose africaine. Dans l'histoplasmose américaine, les premiers essais cliniques rapportés par FURCOLLOW et coll. (7, 10, 11) avec l'amphotéricine B par voie orale (2 à 10 g. par jour) et surtout l'amphotéricine B par voie intraveineuse en perfusions lentes de 50 à 100 mg. par jour sont très encourageants. Cet antibiotique permet pour la première fois d'améliorer des cas graves d'histoplasmose disséminée ou caverneuse.

#### CONCLUSION

L'amphotéricine B, heptaène isolé d'un *Streptomyces* a une action fortement inhibitrice sur les souches d'histoplasme d'origine africaine et une remarquable activité thérapeutique sur l'histoplasmose expérimentale à grandes formes, de la souris et du hamster doré.

*In vivo*, l'amphotéricine B administrée par voie orale à des doses quotidiennes variant entre 2 et 8 mg. par animal, protège considérablement la vie des hamsters et des souris infectés par voie péritonéale. A quelques rares exceptions près, les animaux traités ne présentent aucune lésion anatomopathologique et les cultures de la rate, du foie et des poumons sont, pour la plupart, négatives ; ceci en contraste avec les nombreuses lésions nodulaires disséminées dans le foie, la rate, les poumons et le péritoine de tous les animaux non traités dont les rétro-cultures sont positives (\*).

*Service de Mycologie et de Physiologie végétale,  
Institut Pasteur.*

#### BIBLIOGRAPHIE

1. BAUM (G. L.), RUBEL (H.) et SCHWARZ (J.). — Treatment of experimental histoplasmosis. *Antibiotics Annual*, 1956-1957, 878.
2. CAMPBELL (C. C.), HODGES (E. P.) et HILL (G. B.). — Therapeutic effect of nystatin (fungicidin) in mice experimentally infected with *Histoplasma capsulatum*. *Antib. and Chem.*, 1954, 4, 406.
3. CAMAIN (R.), BERTÉ (M.), KLEFSTAD SILLONVILLE (F.), MAFART (J.), VILASCO (J. A.) et DROUHET (E.). — Sept nouveaux cas d'histoplasmose observés en A. O. F. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1958.
4. DROUHET (E.) et SEGRÉTAINE (G.). — Histoplasmose expérimentale chez le hamster doré. *Ann. Inst. Pasteur*, 1952, 83, 381.
5. DROUHET (E.), SCHWARZ (J.) et BINHAM (E.). — Evaluation of the action of nystatin on *H. capsulatum* *in vitro* and in hamsters and mice. *Antib. and Chem.*, 1956, 6, 23.
6. DROUHET (E.) et WILKINSON (R.). — Activité thérapeutique de l'amphotéricine B dans la blastomycose expérimentale. *Ann. Inst. Pasteur*, 1957, 93, 631.
7. FURCOLLOW (M. L.). — In Symposium on Fungous diseases and their treatment, Londres, juillet 1957.
8. GOLD (W.), STOUT (H. A.), PAGANO (J. F.) et DONOVICK (R.). — Amphotericins A and B. Antifungal antibiotics produced by a *Streptomyces*. I. *In vitro* studies. *Antibiotics Annual*, 1955-1956, 579.
9. HAZEN (E. L.) et BROWN (R.). — Fungicidin, an antibiotic produced by a soil actinomycete. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1952, 76, 93.
10. LEHAN (P. H.), FURCOLLOW (M. L.), BRASHER (C. A.) et LARSH (H. W.). — Therapeutic trials with the newer antifungal. *Antibiotics Annual*, 1956-1957, 467.

(\*) Nous remercions vivement le docteur R. WILKINSON pour l'aide apportée au cours de ce travail.

11. LEHAN (P. H.), YATES (J. L.), BRASHÉR (C. A.), LARSH (H. W.) et FURCOLLOW (M. L.). — Experiences with the therapy of sixty cases of deep mycotic infections (*sous presse*).
12. LOURIA (D. B.), FEDER (N.) et EMMONS (C. W.). — Amphotericin B in experimental histoplasmosis and cryptococcosis. *Antibiotics Annual*, 1956-1957, 870.
13. STEINBERG (B. A.), JAMBOR (W. P.) et SUYDAM (L. O.). — Amphoterics A and B. Two new antifungal antibiotics possessing high activity against deep seated and superficial mycoses. *Antibiotics Annual*, 1955-1956, 574.
14. STERNBERG (T. H.), WRIGHT (E. T.) et OURA (M.). — A new antifungal antibiotic, Amphotericin B. *Antibiotics Annual*, 1956-1957, 566.
15. VANDEPUTTE (J.), WACHTEL (J. L.) et STILLER (E. T.). — Amphoterics A and B antifungal antibiotics produced by a *Streptomyces*. II. The isolation and properties of the crystalline amphotericins. *Antibiotics Annual*, 1955-1956, 587.

### Discussion.

P. LE GAC et P. GIROUD. — Les belles préparations de M. DROUHET nous rappellent qu'au cours de nos prospections en Oubangui-Chari, en mars 1952, nous avons observé avec le docteur TOURNIER-LASSERVE, aux environs de Mobaye, une lésion mycosique du frontal. Il s'agissait d'une femme de race Bougbou de 25 ans, qui avait vu son affection se déclarer deux ans auparavant. Une légère pression de la zone tuméfiée fit sourdre un pus abondant et grumeleux, dans lequel on put mettre en évidence, après coloration au Giemsa, des levures de grandes et petites formes. Il semble donc que nous ayons eu affaire à un cas d'histoplasmosé et que cette affection décrite en A. O. F. sévit également dans le territoire de l'Oubangui-Chari.

Parallèlement à cette observation, nous avons été amenés il y a quelques années, à examiner le sérum de spéléologues ayant exploré des grottes où pullulaient les chauves-souris et avons constaté des réactions positives vis-à-vis de *Rickettsia burneti*. Par la suite, on nous adressa un spéléologue qui présentait une affection pulmonaire chronique contractée au cours de ses explorations. La radio pulmonaire montrait la présence de lésions en nids d'abeilles, mais le sérum ne répondait pas à l'antigène *Rickettsia burneti*. Cette fois encore, il semble bien qu'il s'agissait d'histoplasmosé, l'affection mystérieuse à laquelle ont succombé les archéologues qui ont découvert le trésor de Toutankhamon et que de nombreuses personnes ont considéré pendant longtemps comme une vengeance du Pharaon vis-à-vis des profanateurs de son tombeau.

## SEPT NOUVEAUX CAS D'HISTOPLASMOSE OBSERVÉS EN A. O. F.

Par R. CAMAIN, M. BERGE, F. KLEFSTAD-SILLONVILLE

J. MAFART et J. A. VILASCO

Etude mycologique : E. DROUHET (\*)

L'existence de l'histoplasmosse a déjà été signalée en A. O. F. (13) et la systématisation des examens histo-pathologiques dans certaines formations hospitalières de la Fédération vient de permettre d'en déceler en un an cinq nouveaux cas. La meilleure connaissance de cette mycose nous a autorisé à lui rattacher deux observations antérieures pour lesquelles la preuve biologique n'avait pu être obtenue. Ces sept observations intéressent six Africains ayant sûrement contracté leur affection en Afrique et un sujet de race blanche.

Sur le plan clinique on relève : quatre formes ostéo-articulaires, deux formes purement cutanées et une forme cutané-viscérale.

Pour les six cas africains la levure pathogène est *Histoplasma capsulatum* dans sa variété africaine à grandes formes considérée par VANBREUSEGHEM comme une espèce distincte sous le nom de *H. duboisi* (15, 29).

### I. — LES FORMES CLINIQUES

#### A) Formes ostéo-articulaires (4 cas).

OBSERVATION I. — MOHAMED L..., âgé de 40 ans, originaire de Tombouctou est admis le 25 mai 1956 dans le service de phthisiologie de l'hôpital de Niamey pour tuberculose pulmonaire : ses crachats renferment des bacilles de Koch et sa graphie pulmonaire montre une image de condensation des 2/3 supérieurs du champ droit. Traité par l'isoniazide-streptomycine, ce sujet est amélioré mais est transféré en service de chirurgie après 3 mois 1/2 de séjour à l'hôpital car il a développé progressivement une tumeur blanche du coude droit et une tuméfaction sous-cutanée fluctuante et indolore, située au niveau des apophyses épineuses des 7<sup>e</sup> et 8<sup>e</sup> dorsales qui se présente cliniquement comme un mal de Pott.

Sur le plan radiologique on note au niveau du coude un pincement serré de l'interligne et une décalcification des extrémités. Au niveau de la collection dorsale, au contraire, il n'y a à cette époque aucune atteinte osseuse évidente. L'étendue des lésions du coude nécessite une résection de l'article qui est suivie après plâtre et mobilisation d'une récupération fonctionnelle satisfaisante. Trois mois après l'intervention sur le coude on intervient sur

(\*) Séance du 8 janvier 1958.

le mal de Pott dorsal : l'abcès sous-cutané et intramusculaire plonge jusqu'à l'apophyse épineuse et aux lames D8 qui ont subi une fonte totale, la dure-mère sous-jacente étant intacte. Cet abcès présente des fongosités identiques d'ailleurs à celles observées au niveau de l'abcès froid du coude. L'analyse histo-pathologique de ces fongosités permet de constater qu'elles sont formées par un tissu de granulation riche en histiocytes et cellules géantes multinucléées renfermant les uns et les autres des corps levuri-formes d'*Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* (8 à 12  $\mu$  de diamètre). Les suites de l'intervention sont favorables mais le 9 janvier 1957, soit 7 mois après son hospitalisation apparaît une nouvelle collection sous-cutanée sternale dont l'exérèse est pratiquée en bloc. A partir de ce fragment biopsique une inoculation au hamster doré est pratiquée et la souche d'*Histoplasma capsulatum* est isolée. Entre temps les lésions tuberculeuses pulmonaires sont améliorées et les lésions osseuses et articulaires sont parfaitement guéries.

Le 30 mai 1957 le malade est revu, il est en pleine santé, a pris 7 kg. en un an. Sa bacilloscopie est négative après tubage, un test à l'*histoplasmine* pratiqué alors se révèle *positif*. Une investigation serrée n'a pas permis de retrouver la localisation viscérale de son histoplasmosé.

Sur le plan épidémiologique il est très difficile de situer le lieu de son infestation. MOHAMED L... est un marabout itinérant et lors de son hospitalisation à Niamey il venait d'effectuer un voyage de retour d'un pèlerinage à La Mecque qui n'avait pas duré moins de 2 ans 1/2.

OBSERVATION II. — La maladie du jeune MOUMOUNI MANOU, âgé de 6 ans, a débuté en décembre 1956 par une enflure de l'avant-bras gauche. Deux mois plus tard une fistule purulente se crée au poignet qui motive son hospitalisation à Niamey le 30 mars 1957.

A l'examen, la moitié inférieure de l'avant-bras gauche est augmentée de volume et il existe deux fistules au poignet, l'une sur le bord cubital, l'autre sur le bord radial. La suppuration est abondante mais ne s'accompagne pas d'adénopathie à la racine du membre ni au-dessus de l'épitrachée. Cliniquement il s'agit d'une ostéomyélite de l'un ou des deux os de l'avant-bras arrivée au stade chronique fistulisé comme il est si fréquent d'en observer au Niger.

La radiographie confirme ce diagnostic. La diaphyse radiale est très décalcifée dans son tiers inférieur et présente même une fracture pathologique à 4 cm. au-dessus de l'épiphyse.

Le cartilage de conjugaison et l'épiphyse inférieure sont intacts. Le cubitus ne présente qu'un petit liséré de périostite en regard de la lésion radiale.

Cependant il est un facteur négatif important : l'absence presque totale de reconstruction osseuse comme on la trouve toujours dans une ostéomyélite arrivée à ce stade.

Il existe bien une ébauche de néoformation osseuse qui part exactement du milieu de la diaphyse, se dirige vers le bas, mais elle s'arrête 4 cm. au-dessous de sa naissance en une corolle évasée centrée par la diaphyse décalcifée.

A l'intervention, on fait une excision de la fistule, une exérèse de la diaphyse radiale et un curage des fongosités qui s'insinuent entre les plans musculaires. Le tout est complété par un plâtre antibrachial. Les fongosités font l'objet d'un examen histopathologique qui conclut à l'existence d'une ostéomyélite à grande forme africaine d'*Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*.

La culture de cet histoplasme est obtenue après passage sur hamster doré d'un broyat d'un bourgeon charnu de la plaie opératoire.

En l'absence de fongicide une médication iodée est instaurée sous la forme de 2 cuillerées à café de Lugol par jour.

Une radiographie pratiquée 3 semaines après l'intervention montre l'arrêt du processus ostéolytique sur le radius et une ébauche d'ossification périostée au niveau de la diaphyse réséquée.

Sur le plan fonctionnel, flexion, extension et pro-supination du poignet sont conservées, mais il existe une ébauche de main bote.

La radiographie pulmonaire est normale.

Sur ces entrefaites le petit malade s'évade avec son père rappelé par les nécessités de son métier de pêcheur. Son père est en effet un pêcheur Haoussa de la Nigeria qui est installé dans un village temporaire situé au pied du rocher d'Yassane sur les bords du Niger à 250 km. en amont de Niamey, à la limite des territoires du Niger et du Soudan. En tant que Chef de village il doit se charger de l'expédition et de la vente en Nigeria anglaise du produit de la pêche (poissons fumés).

Le 9 juin une petite mission (\*) se rend dans le village pour pratiquer une enquête épidémiologique. Le mode de vie de ces pêcheurs est le suivant : pendant les basses eaux du Niger, d'avril à décembre, ils pêchent à Yassane ; pendant les hautes eaux, de décembre à avril, ils retournent avec leur famille et leurs pirogues dans leur village d'origine, Koueffa, Cercle de Birni-Kébi, Nigeria. Ces pêcheurs Haoussa de Nigeria sont d'ailleurs très nombreux tout le long du Niger. En raison de ce mode de vie saisonnier et frontalier il semble bien impossible au premier abord de déterminer le lieu de la contamination par *Histoplasma capsulatum*. Fort heureusement par exception le village n'est pas retourné au Nigeria en décembre 1956, il est donc installé à Yassane depuis avril 1956, soit neuf mois avant le début de la maladie du jeune MOUMOUNI ce qui peut être considéré comme un délai d'incubation suffisant.

Tout le village a été rassemblé et examiné. Le petit malade est entièrement cicatrisé, son avant-bras est sec, son poignet présente la déformation déjà décrite. Aucun autre cas de lésion osseuse ou articulaire n'a été trouvé. Hommes, femmes et enfants à l'exception des nourrissons soit 70 personnes ont subi le test à l'histoplasmine.

Sur ces 70 réactions, quatre positives, une douteuse. Différents prélèvements de terre et de crottes de volailles ont été effectués et expédiés à Paris en vue de la recherche d'*Histoplasma*.

OBSERVATION III (docteur AYITÉ, Dakar) (\*\*). — HAMADY L..., Africain de 37 ans, présente une tumeur kystique de la jambe, à point de départ osseux tibial. L'examen histologique de la paroi de la poche kystique révèle l'existence d'un tissu de granulation riche en histiocytes et plasmodes géants à corps étrangers renfermant des corps levuriformes qui doivent être rapportés à *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*.

OBSERVATION IV. — Mme M. T..., jeune Africaine Dioula, de 25 ans, entre à l'hôpital Central d'Abidjan pour tumeur du maxillaire inférieur.

(\*) Cette mission est composée du docteur CHARPENTIER, Directeur local de la Santé Publique du Niger, du docteur LINDREC, Chef du Laboratoire de Niamey et du docteur KLEFSTAD-SILLONVILLE, Chirurgien traitant.

(\*\*) Cette brève observation ainsi que l'observation VI datent de 1950 et ont été retrouvées en revisant le matériel histopathologique du laboratoire.

Cette tuméfaction a débuté il y a 3 ans et a augmenté de manière progressive s'accompagnant de douleurs diffuses. A l'examen local, la tuméfaction qui s'étend de la partie moyenne de la branche horizontale à l'angle du maxillaire inférieur droit est diffuse, dure au toucher, presque indolore ; elle paraît intéresser uniquement la table externe de l'os tandis que la table interne et le rebord basilaire semblent cliniquement intacts ; le vestibule est comblé dans toute la région prémolaire, les gencives sont tuméfiées, la deuxième molaire est tombée, les deux autres sont mobiles.

A l'examen radiologique (docteur JEGUET) on note une importante lacune intéressant la région molaire bien limitée mais non bordée d'hyperostose. Cette lacune est anfractueuse et présente un petit récessus tendant à envahir la corticale inférieure. Par contiguïté la première molaire est le siège d'une destruction osseuse péri-apicale. L'ensemble de ces éléments est en faveur d'une ostéite ou peut-être d'un processus kystique surinfecté. Après biopsie, l'analyse histologique amènerait volontiers à interpréter cette tumeur comme une épulis à histioplaxes en raison de la réaction surtout plasmodiale observée dans le prélèvement, si chacun des « histioplaxes » n'était truffé de corps levuriformes de 9 à 12  $\mu$  de diamètre d'*Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* (fig. 1-A et B).

L'examen clinique est négatif hormis une grossesse de 8 mois qui incite à différer l'intervention chirurgicale jusqu'après l'accouchement.

La malade revient pour intervention cinq mois après le premier prélèvement biopsique ; la tumeur a légèrement augmenté de volume, fluctue, l'examen radiographique montre un agrandissement de la cavité de nécrose, l'intervention est pratiquée début avril ; on tombe sur une cavité kystique remplie par une substance d'aspect gélatineux et limitée par une forte réaction osseuse surtout du côté de la table externe ; l'intervention est complétée par un blocage du bimaxillaire destiné à prévenir une fracture secondaire. L'examen du prélèvement opératoire confirme le diagnostic d'histioplasmose, malheureusement la culture ne peut être obtenue à partir du contenu de la cavité kystique.

### B) Formes cutanées.

OBSERVATION V. — Le Frère P... HENRI, missionnaire catholique, âgé de 36 ans, né en Hollande et arrivé en Afrique en 1946, se présente à la consultation le 18 juin 1956 pour « plaie torpide sus-rotulienne droite évoluant depuis 1952 ». Le début de l'affection paraît remonter en 1943. Le malade qui n'avait encore jamais quitté la Hollande présentait alors une petite tuméfaction du genou droit qui fut étiquetée « bourse séreuse pré-rotulienne ». Le développement de cette lésion s'expliquait par les stations prolongées à genoux qu'effectuait fréquemment le malade alors chargé d'installation de chauffage central.

La tumeur, du volume d'un œuf de pigeon, mal limitée, « formant coussin » était plus gênante que douloureuse et son ablation fut décidée. Son ouverture laissa écouler, en cours d'intervention, une matière séreuse, liquide, de couleur blanchâtre et la membrane enveloppante fut enlevée d'une seule pièce. L'ablation des points de suture, au 4<sup>e</sup> jour devant une apparence de cicatrisation, donna issue à une certaine quantité de sang noir et le 8<sup>e</sup> jour, au cours de sa toilette, le malade, avec la plus grande facilité, ouvrit la plaie qui laissa écouler un liquide jaune, purulent, épais. Le genou avait subi depuis l'intervention une augmentation de volume notable dans sa totalité. L'hospitalisation se prolongea encore de dix jours

au cours desquels la cicatrisation s'opère partiellement, laissant subsister à son extrémité interne une petite ulcération dont la cicatrisation ne se fit qu'au bout de six mois.

A ce moment, apparurent, au voisinage de la cicatrice opératoire une dizaine de petits éléments papulo-vésiculeux, présentant en leur sommet une petite pointe jaune qui sèche rapidement. Chacun de ces éléments, apparu isolément ou par groupe de 2 ou 3, disparaît totalement en huit jours environ et de 1943 à 1952, ils ne cessent d'évoluer ainsi à la face antérieure du genou droit. En 1952, l'un d'eux subit une phase d'accroissement continue d'une durée de six mois au cours de laquelle il donne sans cesse issue à un liquide filant, louche, blanchâtre ou rougeâtre et qui aboutit à l'ulcération actuelle.

Tous les traitements locaux topiques, antiseptiques ou cicatrisants, poudres, pommades en solutions restèrent sans effet quand ils n'apportèrent pas un certain degré d'irritation de la plaie ou de la peau avoisinante.

Le malade présente actuellement une ulcération torpide en forme de raquette située à la face antérieure du genou droit, un peu au-dessus de la pointe de la rotule et sur son bord externe qu'elle déborde légèrement. Elle est orientée de haut en bas et de dedans en dehors; elle mesure 2 cm. 5 dans sa plus grande dimension, 10 mm. dans son petit diamètre.

En allant du centre à la périphérie cette ulcération présente un bourgeon mamelonné saignant facilement, bordé d'un liséré rose décollé, de 1 mm. de large entouré lui-même d'une zone violacée atrophique de largeur variant de 2 mm. à 5 mm.

A 1 cm. au-dessous et en dedans de l'extrémité interne de cette lésion se trouve un nodule rosé de 3 mm. de diamètre, faisant saillie sous la peau et peu mobile. D'après le malade ce nodule serait identique à celui qui a donné naissance à l'ulcération actuelle.

L'examen général de ce malade est négatif ainsi que les explorations cysto-urétéropyélique, rectale et radiographique pulmonaire. Cuti-réaction à la tuberculine et I. D. R. au 1/10 sont négatives. Numération, formule sanguine, examen chimique du sang sont normaux ainsi que la fiche réticulo-endothéliale et l'électrophorèse du sérum.

Le diagnostic étiologique de cette ulcération a été apporté par l'examen histo-pathologique d'un fragment de son rebord et surtout par la culture d'un broyat de ce tissu.

*Examen histologique.* — Petit fragment d'épiderme très papillomateux en surface recouvrant un chorion inflammatoire chronique dans lequel l'infiltrat assez polymorphe histiocytes et plasmodes renferme des corps levuriformes très nombreux de type blasto-mycosique ou histoplasmique de 4 à 7  $\mu$  de diamètre moyen (fig. I-C et D).

La culture sur milieux de Sabouraud à partir de bourgeons de l'ulcère est identifiée à *Histoplasma capsulatum*.

Une I. D. R. à l'*histoplasmine* est fortement positive, phlycténulaire au 3<sup>e</sup> jour et n'avait pas disparue après 15 jours.

Sur le plan épidémiologique il est difficile de se prononcer sur ce cas : il existe une telle continuité entre l'opération du kyste pré-rotulien et l'apparition des éléments papuleux puis de l'ulcère, que l'on peut se demander si ce cas d'histoplasmosse n'a pas été contracté en Hollande avant tout séjour de ce père missionnaire en Afrique (\*). Cependant, on peut toujours

\*, On ne peut être affirmatif à ce sujet car il ne semble pas que la Hollande soit touchée par l'histoplasmosse. A ce sujet voir référence (18).

évoquer une surinfection par histoplasmes d'un foyer infectieux entretenu par des causes banales depuis l'intervention chirurgicale.

OBSERVATION VI (Médecin Principal Africain DECHAMBENOIT, Siguiri, Guinée). — KANDA C..., jeune Africain de 12 ans présente une tumeur cutanée, ulcérée en chou-fleur de la région deltoïdienne gauche dont l'apparition remonte à 2 ans environ. L'exérèse de cette tumeur est pratiquée et son analyse histopathologique permet de mettre en évidence une réaction inflammatoire histiocytaire et plasmodiale avec présence de très nombreux corps levuriformes ayant la morphologie d'*Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*.

### C) *Forme cutané-viscérale.*

OBSERVATION VII. — C... VICTOR, 30 ans, charpentier à Kolda, Sénégal, entre à l'hôpital Le Dantec le 38-8-1956, pour syndrome abdominal douloureux et dermatose chronique. Le début de la maladie remonte à septembre 1955 où le malade a présenté une diarrhée avec selles noirâtres non sanglantes, non glaireuses. Un mois après est apparue une éruption à la face et à la poitrine s'accompagnant de collections suppurées survenant dans l'ordre suivant : rétro-auriculaire gauche, sous-mentonnière, aisselle droite, aisselle gauche, région cervicale droite, cervicale gauche, épaule gauche.

Ces collections ont été incisées au fur et à mesure de leur apparition et ont cicatrisé sans fistulisation.

L'examen de ce malade met en évidence :

1° Un syndrome douloureux *colique* avec douleur et spasme à la palpation profonde du cæcum, de l'angle gauche et du côlon descendant. Ces signes s'accompagnent d'une symptomatologie douloureuse spontanée avec borborygmes et émission de selles noirâtres. Un toucher rectal ramène des matières noires teintées de sang.

2° Un syndrome cutané comportant des *papules hémisphériques* ou oblongues, certaines présentant une croûte à leur sommet, sans infiltration importante de leur base. Ces papules s'observent surtout à la face, au cou, moins nombreuses sur le thorax et la partie supérieure de l'abdomen. Des cicatrices se voient dans le creux sus-claviculaire gauche et sur le thorax ; certaines d'entre elles adhèrent à l'hypoderme. D'une gomme de la région sous-claviculaire gauche, la ponction retire un pus bien lié.

3° Un syndrome *splénoganglionnaire*. La rate est percutable sur 3 travers de doigt ; son pôle inférieur ferme et indolore est palpable à l'inspiration. Une polymicro-adénopathie dure, non douloureuse sans périadénite est localisée aux régions sous-maxillaires, inguinales et crurales.

Par ailleurs l'examen clinique est négatif et l'ensemble des signes observés serait en faveur d'une tuberculose cutanée (tuberculides papulo-nécrotiques) chez un malade présentant par ailleurs une tuberculose colique probable. La cuti-réaction est fortement positive, le Vernaes péréthynol est de 56°. La numération globulaire montre une anémie à 3.600.000 avec formule leucocytaire normale.

On relève une albuminurie à 0,20 par litre.

Le pus retiré de la gomme ne renferme pas de B. K. On y observe des corps levuriformes. En culture se développent des champignons saprophytes ; l'inoculation au cobaye reste négative au bout de deux mois.

Le profil électrophorétique montre une augmentation légère des  $\alpha$  2 et  $\gamma$  globulines. Le rapport  $\frac{\text{albumine}}{\text{globuline}} = 0,4$ .

Une biopsie cutanée le 10-9-1956 montre que les lésions sont en rapport avec une mycose à levures dont l'identification ne sera possible que sur culture. La morphologie de ces levures, incluses dans des plasmodies géants très nombreux, pose comme diagnostics possibles : histoplasmoses à formes géantes type *duboisii*, blastomycose ou torulose.

La mise en culture sur milieu de Sabouraud pénicilliné-streptomyciné du broyat de derme permet d'obtenir au bout de 10 jours à 27°, une culture blanc pelucheux identifiée (docteur DROUHET, Institut Pasteur, Paris) à *Histoplasma capsulatum*. La réaction avec une histoplasmine préparée à partir d'une souche américaine est positive.

Devant ce diagnostic d'histoplasmoses, une ponction biopsique du foie est pratiquée pour déceler une infestation hépatique éventuelle.

« Ce foie présente à côté de plages parenchymateuses d'aspect subnormal, des zones où les cellules hépatiques sont remarquablement hypertrophiées, anisocaryotiques, anisochromiques, porteuses de noyaux géants souvent vacuolisés confinant à l'atypie nucléaire, tandis que le cytoplasme renferme une substance chromidiale abondante et une surcharge pigmentaire biliaire. Zone normale et zone pathologique se succèdent brutalement sans interposition de bandes fibreuses, si ce foie témoigne en effet d'une légère hypertrophie de ses cellules de Küppfer et d'un infiltrat portal modéré, il ne paraît pas cirrhotique. Au Hotchkiss-MacManus, on ne décèle pas d'histoplasmes. »

L'évolution de la maladie est assez rapide et l'état du malade s'aggrave progressivement. En attendant l'obtention de nystatine le malade est traité par l'iode, puis subit un traitement d'un mois à la nystatine *per os* à la dose de 8 comprimés par jour.

Le 2-11-1956, C... est transféré en service de chirurgie pour un syndrome subocclusif pour lequel une intervention ne paraît pas impérative.

Le 13-11-1956 un syndrome péritonéal brutal se déclare qui emporte le malade.

À la nécropsie (docteur DIENG) on note une perforation intestinale située à 40 cm. de l'angle iléo-cæcal. Cette perforation est due à l'ulcération du grêle par une tumeur péritonéale à contenu caséeux, du volume d'un citron. De nombreux nodules caséeux, de plus petite taille se retrouvent au niveau du mésentère et du pancréas. Seuls, foie, pancréas et fragment de tumeur sont prélevés et examinés histologiquement.

C'est d'une généralisation de cette histoplasmoses qu'est décédé ce malade puisque la masse tumorale abdominale est constituée par une pullulation extraordinaire d'histoplasmes à grande forme qui déterminent par endroits une réaction plasmodiale et fibreuse mais ailleurs prolifèrent librement pour aboutir à la formation de masses pseudo-caséeuses. La paroi intestinale, au niveau de la perforation, est dissociée par le processus inflammatoire qui revêt là, de préférence la modalité réactionnelle histiocyttaire et plasmodiale ; il convient de noter ici que les lésions sont beaucoup plus étendues dans la musculuse et sous-muqueuse que dans la muqueuse, cette constatation est en faveur d'une invasion de dehors en dedans de la paroi intestinale.

Le pancréas témoigne d'une hypotrophie acineuse sans que les îlots paraissent modifiés.

Le foie présente une cirrhose multilobulaire, évolutive avec plages d'atypie cellulaire assez nombreuses.

Sur le plan épidémiologique la maladie a débuté alors que le malade a quitté le bourg de Kolda en Casamance. On se propose de conduire une enquête complémentaire dans cette région.

### ÉTUDE MYCOLOGIQUE

Dans les 7 cas observés, la présence des histoplasmes a été démontrée dans les coupes histologiques des biopsies cutanées, sous-cutanées, osseuses et même viscérales (obs. VII). Les histoplasmes ont été isolés à partir des prélèvements biopsiques soit directement sur le milieu de culture (3 cas positifs sur 5 étudiés), soit après passage sur animaux (4 cas positifs sur 5).

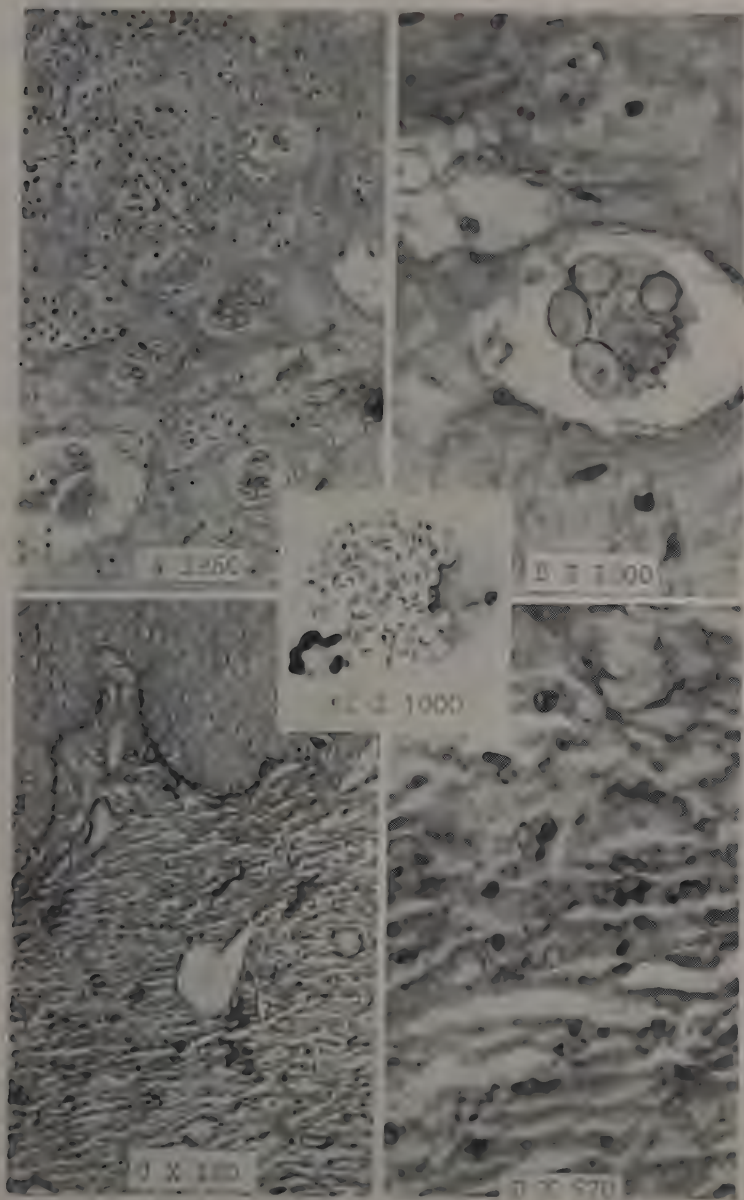
#### I. — Aspect et distribution des histoplasmes dans les lésions.

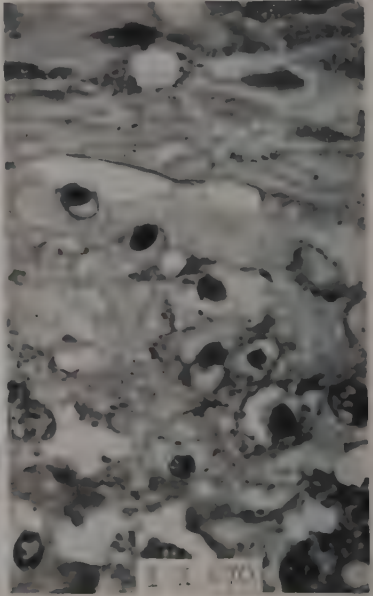
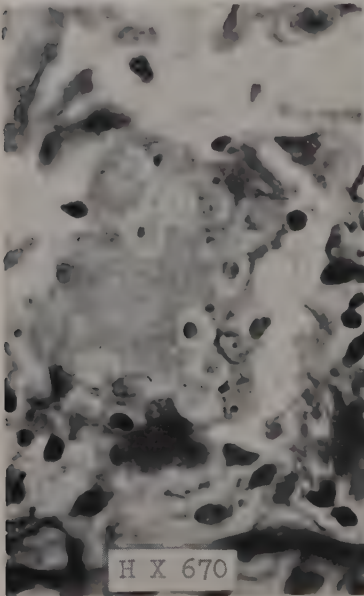
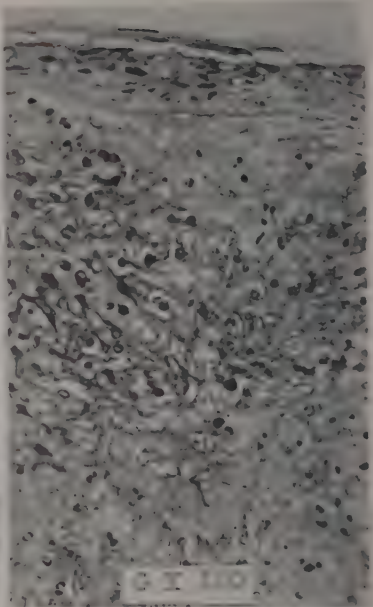
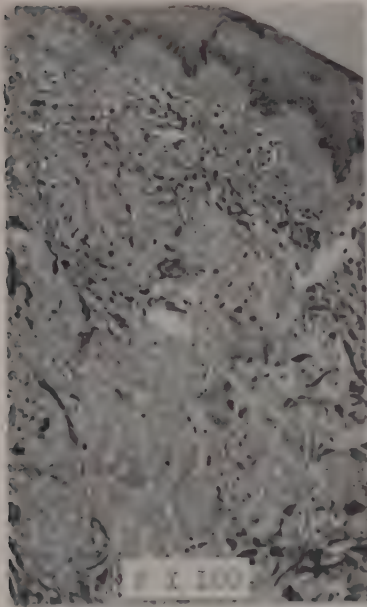
*Techniques utilisées.* — La présence des histoplasmes est recherchée d'une part :

— à l'examen direct, entre lame et lamelle, du pus des abcès ou des gommés sous-cutanées sans coloration ou à l'examen de frottis (empreintes), de biopsies des lésions ulcératives de la peau, colorés par May-Grünwald-Giemsa ou bleu de méthylène ;

Fig. I (A à E).

- A) Vue d'ensemble de la coupe de biopsie de tumeur maxillaire du cas n° iv. Zone située entre l'os et la muqueuse qui est ici absente par ulcération. Voir une réaction histio-lymphocytaire et granulomateuse à gauche. Dans la partie droite, nombreux macrophages plasmodiaux, chacun dans une pseudo-cavité par rétraction ; les macrophages hébergent d'assez nombreux histoplasmes à grandes levures ovales.  $\times 260$ . Coloration Hotchkiss-MacManus.
- B) Même coupe que la précédente à un plus fort grossissement ( $\times 1.000$ ). La plupart des histoplasmes contenus dans des plasmodes altérés sont optiquement vides.
- C) Biopsie d'ulcération cutanée du cas n° v à histoplasmes de taille intermédiaire. Dans le derme superficiel et moyen on observe un œdème avec dilatation vasculaire et une réaction granulomateuse dans laquelle on note de nombreux plasmodes riches en histoplasmes bien colorés par opposition aux noyaux cellulaires peu colorés.  $\times 180$ .
- D) Même coupe que la précédente à un plus fort grossissement ( $\times 670$ ). Les histoplasmes de taille intermédiaire entre les petites formes et les grandes formes mesurent  $4,5-7 \mu$  de diamètre. Coloration Hotchkiss-MacManus.
- E) Macrophage contenant des histoplasmes à petites formes classiques (cas américain).  $\times 1.000$ . May-Grünwald-Giemsa.





— d'autre part sur les coupes colorées par la technique de Hotchkiss-MacManus (acide periodique-Schiff).

*Résultats.* — Dans tous les cas on met en évidence dans les tissus des levures ovales ou rondes, parfois bourgeonnantes, à membrane épaisse donnant une image à double contour, intracellulaires dans les plasmodes, ou libres s'il s'agit d'un pus. Ces levures se distinguent par leurs dimensions des *petites levures* de 1 à 3  $\mu$  rencontrées dans l'histoplasmose classique à petite forme. Dans 6 cas les dimensions de ces *grandes formes* levures varient de 8 à 14  $\mu$  de diamètre, tandis que dans un seul cas (obs. V, fig. I-C et D), on observe des levures de type intermédiaire entre les petites formes et les grandes formes ; ces *levures de dimension intermédiaire*, mesurent entre 4,5 et 7,5  $\mu$ . La coloration de Hotchkiss-MacManus met remarquablement bien en évidence les levures en colorant électivement les polysaccharides de la membrane cellulaire en rouge-violet. Le trichrome colore également les éléments fongiques et la rétraction des levures donne l'impression de la présence d'une capsule (fig. II-H). En revanche, la coloration à l'hématoxyline colore mal les histoplasmes. Certaines levures présentent un matériel intracellulaire ovalaire, excentrique ou remplissant toute la cellule ; d'autres sont optiquement vides. Ces levures vidées de leur contenu ont été rencontrées surtout dans le fragment de biopsie du tissu fibro-osseux du cas n° IV (fig. I-A et B), à partir duquel nous n'avons pas pu obtenir de cultures.

Dans les *biopsies des lésions cutanées* (fig. I et II-A, B, C, D, F, G, H, I) les levures se trouvent dans le derme superficiel, moyen et profond, généralement localisées dans des histiocytes et dans des plasmodes. Les réactions histio-lymphocytaires et granulomateuses prédominent.

Dans les *biopsies osseuses* (fig. I-A, B, C) on constate la même réaction avec de nombreux histoplasmes contenus dans des plasmodes. La multiplication des levures amène la fonte des tissus avec formation

Fig. II (F à I).

F) Biopsie cutanée du cas n° VII. Epiderme atrophié par un nodule réactionnel dermique. Le granulome est très riche en histoplasmes à grandes formes contenus dans des plasmodes.  $\times 132$ . Coloration Hotchkiss-MacManus.

G) Autre aspect de la biopsie cutanée du cas n° VII. Coloration Hotchkiss-MacManus  $\times 180$ .

H) Plasmode du derme profond de la coupe précédente, contenant des grandes formes levures ovales ou rondes, bourgeonnantes. La rétraction des histoplasmes donne l'impression de la présence d'une capsule.  $\times 670$ . Coloration trichrome.

I) Biopsie cutanée du cas n° VII. Région superficielle du derme en contact avec la basale épidermique fortement dépigmentée. Les levures sont ovales, à noyaux excentriques, à membrane bien colorée par la technique de Hotchkiss-MacManus ( $\times 670$ ).

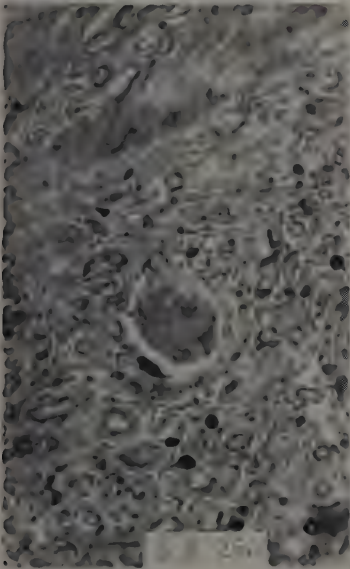
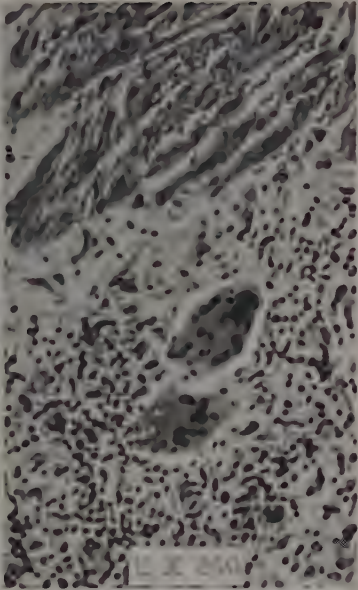
d'abcès contenant les levures souvent optiquement vides ou ne contenant que des granulations lipidiques.

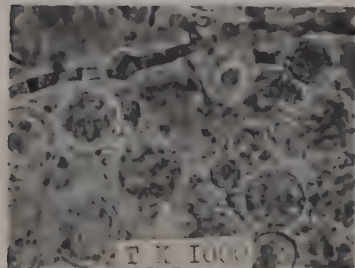
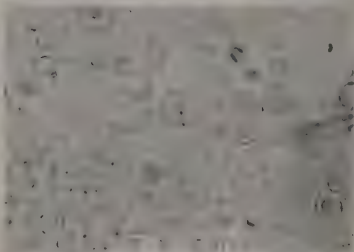
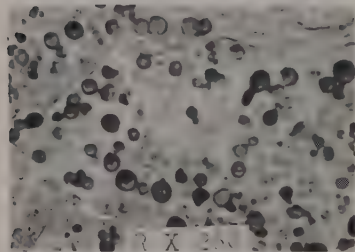
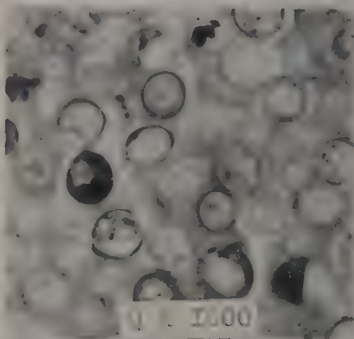
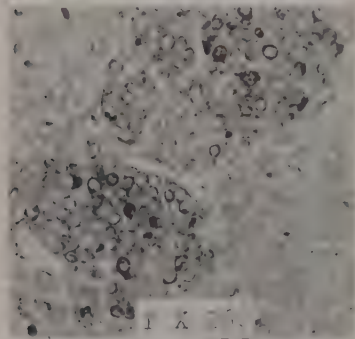
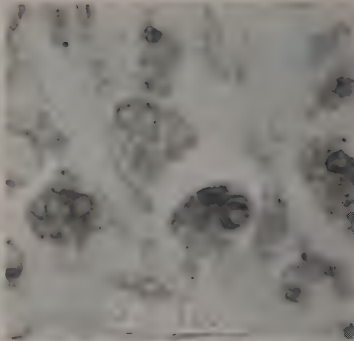
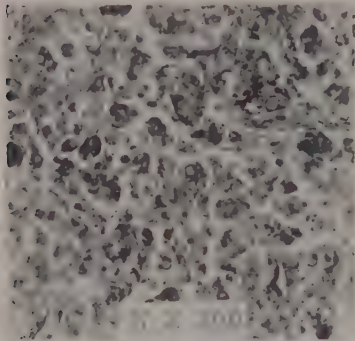
Dans les *lésions abdominales* du cas n° VII, on observe un aspect anatomo-pathologique analogue à celui de tuberculose scléro-hypertrophique intestinale où les bacilles tuberculeux sont remplacés par des levures. En effet, les ganglions mésentériques sont nécrosés ; tout le parenchyme est disparu, remplacé par une purée d'histoplasmes à grandes formes rondes et ovales, le tout entouré d'une coque fibreuse. La sous-séreuse intestinale est le siège d'une réaction folliculaire intense avec de très nombreuses levures englobées dans des plasmodes isolés par des bandes de sclérose. La couche musculieuse est dissociée par une réaction scléro-inflammatoire subaiguë et on note quelques plasmodes contenant des levures. Ces plasmodes redeviennent plus nombreux dans la couche profonde de la sous-muqueuse. Dans la muqueuse les histoplasmes sont rares, localisés au niveau de la couche glandulaire.

Du point de vue du diagnostic mycologique, les levures de ces 7 observations évoquent indiscutablement les grandes formes de levures rencontrées dans les divers cas d'histoplasmose africaine. Elles diffèrent des levures de *Blastomyces dermatitidis* avec lesquelles elles ont été souvent confondues dans les cas où les cultures manquaient. En effet, *B. dermatitidis*, l'agent de la mycose granulomateuse connue sous le nom de maladie de Gilchrist ou blastomycose nord-américaine se présente sous forme de levures de dimensions semblables de 8 à 15  $\mu$  de diamètre, mais leur forme est exclusivement ronde avec des bourgeons à large base de bourgeonnement (fig. IV-R). Les grandes cellules africaines d'histoplasmes se présentent sous forme ovale voisinant avec des formes rondes plus rares ; toutes les cellules sont à petite base de bourgeonnement. *Cryptococcus neoformans* qu'on peut rencontrer également dans des lésions granulomateuses sous des formes généralement rondes mais quelquefois ovales, diffèrent des histoplasmes surtout par la grosse capsule qui les entoure.

Fig. III (J à M).

- J) Coupe intestinale du cas n° VII. Muqueuse intestinale limitée par *muscularis mucosæ* ; quelques follicules contenant des histoplasmes ;  $\times 132$ . Coloration hémalun.
- K) Coupe du même cas dans la région sous-muqueuse. En haut la couche musculieuse. Hémalun. Les histoplasmes mal colorés par l'hémalun sont plus nombreux que dans la souche muqueuse.
- L) Couche profonde sous séreuse. Plasmode rempli d'histoplasmes et entouré d'une réaction scléro-inflammatoire aiguë.
- M) Coupe de ganglion mésentérique du cas n° VII. Il ne persiste que la coque fibreuse du ganglion, tout le parenchyme est disparu, remplacé par une culture pure d'histoplasmes à grandes formes.  $\times 260$ .





## II. — Culture.

*Techniques utilisées.* — La pièce de biopsie est coupée en trois fragments : un fragment est placé dans le liquide fixateur de Bouin et destiné au laboratoire d'anatomie pathologique de l'Institut Pasteur de Dakar, le 2<sup>e</sup> est mis dans un récipient stérile contenant de la glycérine à 10 0/0 et le 3<sup>e</sup> est mis simplement dans un flacon stérile ; ces deux derniers fragments sont envoyés par la poste aérienne à l'Institut Pasteur de Paris. L'addition de pénicilline 1.000 U. O./cm<sup>3</sup>) et de streptomycine (1.000 µg/cm<sup>3</sup>) se montre nécessaire à cause de la pullulation bactérienne au cours du transport qui dure de 2 à 3 jours. A l'arrivée au laboratoire, les fragments de biopsie sont lavés à l'eau physiologique et broyés dans des mortiers contenant un mélange de pénicilline (500 U. O./cm<sup>3</sup>) et de streptomycine (500 µg/cm<sup>3</sup>) dans du sérum physiologique. Une partie du broyat est mise en culture directement sur plusieurs tubes de gélose de Sabouraud additionnée d'actidione (5 g. 0/00) et de moût de bière. Les essais de culture ont été effectués au début comparativement entre les tubes capuchonnés avec des capuchons métalliques et les tubes bouchés au coton, mais à la suite des résultats défavorables obtenus avec les premiers, on a employé seulement les tubes capuchonnés au coton. L'ensemencement est fait à la pipette Pasteur. L'autre partie du broyat est inoculée par voie intra-péritonéale à des hamsters et à des souris (0 cm<sup>3</sup> 5 de suspension par animal). Pendant le mois qui suit l'inoculation,

Fig. IV (N à U).

N et O) Foie avec réaction histiocytaire chez un hamster mort 15 jours après l'inoculation de la phase levure de la souche 828 B.

N) Vue d'ensemble à petit grossissement ( $\times 260$ ).

O) Détails montrant les histiocytes remplis d'histoplasmes à petites formes. Exceptionnellement on observe de grandes formes comme dans cette image ( $< 1.000$ ). Coloration Hotchkiss-MacManus.

P et Q) Foie avec réaction plasmodiale chez un hamster mort 3 mois 1/2 après l'inoculation de la même souche 828 B.

P) Vue d'ensemble ( $\times 260$ ).

Q) Détails ( $\times 1.000$ ). On remarque l'exclusivité des grandes formes d'histoplasme.

R) Levures de *Blastomyces dermatitidis* dans une coupe de poumon. Les levures sont rondes, bourgeonnantes, de dimensions variant entre 5 et 15 µ de diamètre. Coloration Hotchkiss-MacManus.  $\times 260$ .

S) Aspect du pus de l'ulcération cutanée d'une souris morte 4 mois 1/2 après l'inoculation de la souche 828 B. On remarque les grandes formes ovales, rondes et bourgeonnantes des histoplasmes.

T et U) Aspect microscopique des phases mycéliennes et levure de la souche 828 B (cas n° V).

T) Filaments mycéliens avec macrospores tuberculées.

U) Nombreuses levures à petites formes et deux grandes formes.

chaque semaine 1 à 3 animaux sont sacrifiés. Des fragments de rate, de foie et de ganglions mésentériques sont cultivés sur le milieu de Sabouraud et sur le moût de bière.

## RÉSULTATS

On a cherché à obtenir la culture des histoplasmes dans 5 cas d'histoplasmose africaine. On l'a obtenu dans 3 cas par culture directe de la biopsie et dans 4 cas après passage sur l'animal. Le hamster se montre un animal beaucoup plus sensible que la souris, la plupart des cultures positives étant obtenues sur le hamster. Il y a intérêt à inoculer au moins 4 animaux et d'en sacrifier un toutes les semaines afin d'obtenir la souche plus rapidement. Les cultures ont été obtenues dans la phase mycélienne sur les milieux de Sabouraud et sur le milieu au moût de bière dans des tubes bouchés au coton (température 25°).

### *Résultats de la recherche des histoplasmes dans les biopsies des 7 cas étudiés.*

| Observations n <sup>os</sup>      | 1              | 2             | 3            | 4                 | 5                   | 6                       | 7                   |
|-----------------------------------|----------------|---------------|--------------|-------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|
| Référence mycologique             | 1073 B         | 1363 B        |              | 1283 B            | 828 B               |                         | 936 B               |
| Biopsie                           | Abscès sternal | Abscès radial | Kyste tibial | Tumeur maxillaire | Ulcération du genou | Ulcération deltoïdienne | Abscès claviculaire |
| <i>Recherche des histoplasmes</i> |                |               |              |                   |                     |                         |                     |
| Histologie.                       | +              | +             | +            | +                 | +                   | +                       | +                   |
| Culture directe                   | o              | +             |              | o                 | +                   |                         | +                   |
| Culture après passage sur animal. | +              | +             |              | o                 | +                   |                         | +                   |

Dans le seul cas où la souche n'a pu être isolée (cas n° IV), cet échec peut être dû au fait que la plupart des levures du fragment de biopsie inoculé étaient optiquement vides au sein de plasmodies altérés. Par contre, un autre fragment de biopsie ayant fait seulement l'objet d'un examen histo-pathologique à l'Institut Pasteur de Dakar (docteur R. CAMAIN), montre des plasmodies intacts et plusieurs histoplasmes avec un cytoplasme bien coloré et avec des formations intracellulaires.

Les infections déterminées par l'inoculation des biopsies chez le hamster et la souris sont minimales car la présence des histoplasmes prouvée par la culture des organes dans 4 cas n'a pu être démontrée histologiquement que dans les coupes des hamsters inoculés avec les biopsies des cas n° I et n° II; dans ces deux cas, les animaux sacrifiés 3 mois après l'inoculation présentaient des lésions granulomateuses péritonéales et spléniques avec des plasmodies remplis d'histoplasmes à grandes formes. Aucun des animaux inoculés avec les prélèvements biopsiques n'est mort spontanément au cours des 3 mois d'observation.

### *Caractères des souches isolées.*

Les caractères culturels des 5 souches isolées sont semblables.

*Phase mycélienne.* — Sur le milieu de Sabouraud et sur le milieu au moût de bière à la température ordinaire les colonies se développent à partir du 5-7<sup>e</sup> jour d'incubation. Les cultures duveteuses, légèrement cotonneuses, blanchâtres au début, se pigmentent en brun surtout au revers, et prennent en surface un aspect poudreux en rapport avec une abondante production de spores. Au microscope on remarque des filaments mycéliens portant de petites spores de 1 à 5  $\mu$ , de grandes spores lisses, rondes ou piriformes de 6,5 à 15  $\mu$  et de grandes spores tuberculées ou échinulées de 6,5 à 15  $\mu$ . Ces macrospores tuberculées sont identiques à celles observées chez les souches américaines d'*Histoplasma capsulatum*. Aucune différence morphologique n'a été trouvée entre les phases mycéliennes des souches africaines et des souches américaines. Contrairement à l'affirmation de certains auteurs, on observe des macrospores tuberculées ovalaires ou piriformes aussi bien chez les souches africaines que chez les souches américaines.

*Phase levure.* — Une seule souche n° 1363 B (cas n° II) a été obtenue d'emblée sous sa phase levure en ensemençant le broyat de biopsie sur le milieu gélosé-sang-cerveau-cœur-cystéine à 37°. Pour les autres souches, l'obtention de la phase levure a nécessité plusieurs repiquages successifs sur le milieu de Kurung ou sur le milieu au sang à 37°. Les colonies levuriformes sont crémeuses ou granulaires (semblables à celles des souches américaines d'*Histoplasma capsulatum*). À l'examen microscopique on constate de très nombreuses formes classiques de levures ovales, bourgeonnantes, de petite taille variant entre 1 et 4  $\mu$ . Ces petites levures constituent la majorité des éléments cellulaires que l'on observe dans cette phase. On remarque également des grandes levures identiques à celles observées *in vivo* et appelées formes *duboisii* par VANBREUSEGHEM (1952) (fig. IV-U). Elles ressemblent aux grandes formes que nous avons signalées dans la phase levure de

plusieurs souches américaines d'*Histoplasma capsulatum* : le nombre des grandes formes est cependant plus élevé dans les souches africaines et varie selon l'âge des cultures, le milieu, etc. Les dimensions des grandes formes varient de 6 à 14  $\mu$  de diamètre, dépassent exceptionnellement 17  $\mu$  ; la plupart des grandes levures sont soit ovales, soit arrondies ; une tendance moniliforme s'observe également. La paroi de ces grandes formes est épaisse, donnant une image à double contour.

*Infection expérimentale et virulence des souches isolées.*

Le pouvoir pathogène et la virulence des souches 828 B (cas n° V à formes intermédiaires) et 936 B (cas n° VII à grandes formes) sont étudiés sur la souris et sur le hamster doré, animal dont nous avons montré l'intérêt expérimental au cours d'études précédentes (9, 10). L'inoculation est effectuée par voie péritonéale avec 0 cm<sup>3</sup> 5 d'une suspension contenant environ 1 million de levures.

SOUCHE 828 B. — a) *Hamsters*. — Dans une première expérience on inocule 5 jeunes hamsters ; on sacrifie un hamster le 1<sup>er</sup>, le 2<sup>e</sup> et le 3<sup>e</sup> jour après l'inoculation ; le 4<sup>e</sup> et le 5<sup>e</sup> animal sont morts spontanément le 15<sup>e</sup> jour et le 25<sup>e</sup> jour. Une deuxième expérience est effectuée sur 9 hamsters : deux animaux sont sacrifiés 24 heures après l'inoculation, deux après 48 heures, un après 72 heures, le 6<sup>e</sup> est mort le 18<sup>e</sup> jour, le 7<sup>e</sup> le 25<sup>e</sup> jour, le 8<sup>e</sup> après 3 mois et demi et le dernier après 5 mois. Dans les deux expériences à l'autopsie des animaux sacrifiés les premiers jours, on constate une légère inflammation péritonéale histio-leucocytaire avec des histiocytes contenant de petites formes d'histoplasme. Les animaux morts spontanément dans le premier mois présentent de nombreuses lésions miliaires et nodulaires péritonéales, hépatiques, spléniques, testiculaires et une importante hypertrophie des ganglions mésentériques. L'examen histologique montre une importante réaction histiocytaire dans tous les organes. Avec la coloration de Hotchkiss-MacManus on observe de nombreux histiocytes de la rate, du foie et des poumons contenant de nombreuses levures de 1 à 3  $\mu$  de diamètre, rondes ou ovales, identiques aux petites levures d'*Histoplasma capsulatum* ; occasionnellement les histiocytes hébergent également de rares levures de taille moyenne autour de 4-7  $\mu$  de diamètre et très rarement des levures plus grandes, de 8 à 10  $\mu$ , à membrane plus épaisse. Les deux derniers hamsters morts tardivement présentent une histoplasmosé généralisée de type *granulomateux* à grandes formes. Les histoplasmes sont contenus dans des *plasmodes* situés principalement dans le péritoine, les ganglions mésentériques, le foie, la rate, les poumons et les testicules.

b) *Souris*. — Deux des 5 souris inoculées sont mortes après 15 jours avec des lésions d'histoplasmose généralisée à petites levures contenues dans des histiocytes. Une souris présente, 4 mois après l'inoculation, une ulcération cutanée sur le dos. L'examen direct du pus montre de grandes formes levures de 10 à 15  $\mu$ . Deux semaines après l'observation de l'ulcération cutanée cette 3<sup>e</sup> souris est morte avec des lésions nodulaires viscérales disséminées contenant exclusivement des grandes formes levures de 8 à 15  $\mu$  à membrane épaisse. La 4<sup>e</sup> et la 5<sup>e</sup> souris sont mortes 5 mois et 7 mois 1/2 après l'inoculation ; toutes les deux présentaient des lésions d'histoplasmose cutanées et viscérales à grandes formes.

SOUCHE 936 B. — a) *Hamsters*. — Sur 12 animaux inoculés, deux hamsters sont sacrifiés après 24 heures, deux après 48 heures et huit sont morts entre le 10<sup>e</sup> et le 19<sup>e</sup> jour. Chez les animaux sacrifiés on constate une légère réaction péritonéale avec de rares histoplasmes mesurant 1 à 3  $\mu$  de diamètre, localisés dans des histiocytes. Les animaux morts spontanément présentent des lésions disséminées de type histiocyttaire dans le péritoine, le foie, la rate, les poumons et les testicules ; de très nombreux histoplasmes à petites formes identiques à celle d'*Histoplasma capsulatum* sont contenus dans des histiocytes. On ne remarque pas de formes moyennes ou grandes.

b) *Souris*. — Dans une autre expérience sur 5 animaux, les souris sont mortes entre le 9<sup>e</sup> et le 28<sup>e</sup> jour avec des lésions disséminées de *type histiocyttaire* à histoplasmes de petites tailles.

Dans une autre expérience effectuée sur 20 souris, 4 animaux sont morts entre le 16<sup>e</sup> et le 19<sup>e</sup> jour avec des lésions d'histoplasmose de *type histiocyttaire* avec des petites levures semblables aux précédentes. Deux mois après on sacrifie plusieurs souris et l'examen histologique révèle la présence de lésions de *type granulomateux* dans le foie ; les plasmodies groupés surtout dans les régions périvasculaires des espaces portes sont bourrés de grandes formes levures tout à fait semblables aux formes observées dans la biopsie cutanée et dans les lésions viscérales du malade.

*En conclusion*, ces souches sont virulentes pour le hamster doré et un peu moins pour la souris. La souche 936 B paraît plus virulente que la souche 828 B. Dans le premier mois de la maladie expérimentale on constate une dissémination massive de petites formes mesurant 1 à 3  $\mu$  avec une réaction tissulaire de type histiocyttaire ; la plupart des animaux meurent spontanément avec ce tableau pathologique qui est tout à fait semblable à celui de l'histoplasmose classique américaine. Les animaux survivants ou morts après 2 à 5 mois présentent un aspect d'histoplasmose exclusivement à grandes formes et à réaction tissulaire de type plasmodial, semblable à celui de l'histo-

plasmosse africaine à grandes formes (rencontré chez l'homme et chez le singe). Une histoplasmosse cutanée et viscérale semblable à l'histoplasmosse africaine humaine à grandes formes a pu être ainsi reproduite chez l'animal.

#### IV. — Recherches épidémiologiques.

Partant des travaux d'EMMONS et d'AJELLO qui montrent que le sol et en particulier le sol contaminé par des excréments de volailles constitue la source d'infection de l'histoplasmosse américaine, une enquête épidémiologique a été entreprise, en vue de la recherche des histoplasmes, dans le village de l'enfant MAN (cas n° II).

Les prélèvements suivants sont récoltés :

1° échantillons de terre prélevés dans la case et autour de la case du malade ;

2° excréments de l'unique coq de la localité et de petits oiseaux (courlis et martins-pêcheurs) tués au voisinage immédiat du village.

Suivant la technique d'Emmons, ces échantillons sont mis en suspension dans une solution d'eau physiologique contenant de la pénicilline et de la streptomycine et inoculés par voie intra-péritonéale à des souris et à des hamsters. La rate et le foie de chaque animal sacrifié après 4 semaines sontensemencés sur le milieu de Sabouraud, mais aucune culture d'histoplasme n'est obtenue.

#### V. — Sensibilité aux antibiotiques.

Les souches isolées ainsi que les souches américaines et africaines d'*Histoplasma capsulatum* étudiées au cours d'un travail antérieur (12) sont sensibles *in vitro* à la nystatine. Cet antibiotique antifongique (polyène de type tétraène), par voie parentérale, agit favorablement dans l'histoplasmosse expérimentale du hamster et de la souris, mais par voie orale et même en perfusion sanguine, la nystatine n'est pas efficace dans l'histoplasmosse humaine. L'amphotéricine B, nouvel antibiotique heptaène, montre une activité antifongique remarquable *in vivo* et *in vitro* sur les deux souches étudiées 828 B et 936 B. *In vitro* la phase mycélienne est inhibée par 0  $\mu$ g 1 d'amphotéricine B par centimètre cube de milieu liquide de Sabouraud et la phase levure par des concentrations variant entre 0  $\mu$ g 3 et 1  $\mu$ g 5 par centimètre cube de milieu gélose-sang-cerveau-cœur. *In vivo*, l'amphotéricine B administrée par voie orale à des doses quotidiennes de 2 à 8  $\mu$ g par animal montre une remarquable activité thérapeutique sur l'histo-

plasmose expérimentale du hamster et de la souris. Les détails sur cette activité sont rapportés dans une autre publication. Ainsi que dans l'histoplasmose américaine, l'amphotéricine B pourrait être préconisée dans le traitement des histoplasmoses humaines africaines.

## II. — COMMENTAIRES

Ces 7 observations d'histoplasmose à grandes formes méritent quelques commentaires :

A) *Sur le plan clinique*, elles confirment et enrichissent la symptomatologie extrêmement polymorphe de l'affection.

Si notre observation IV se rapproche de la pseudo-tumeur maxillaire du cas de CATANEI (1945), l'observation IV de la tumeur deltoïdienne du cas de LECÈNE (1919) et nos observations ostéo-articulaires de celles déjà publiées par KERVAN et ARETAS (1947), FRIESS et DELVOYE (1947) et tout récemment par VANDEPITTE et coll. (1957), la localisation intestinale et son issue fatale par perforation intestinale paraissent représenter une nouveauté. De plus il convient de remarquer la similitude clinique des observations I, V et VII avec la symptomatologie d'une affection tuberculeuse : dans la forme osseuse de l'observation I, les lésions ostéo-articulaires du coude et les collections para-vertébrales et sternales en imposaient pour des tumeurs blanches ou des abcès froids ; quant aux lésions cutanées des observations V et VII, leur genèse bacillaire était plus que probable, surtout dans l'observation VII où s'ajoutaient des signes presque évidents de péritonite tuberculeuse.

Dans l'observation II enfin, l'évolution pseudo-ostéomyélitique est assez curieuse et la méprise avec une des très nombreuses et banales ostéomyélites fistulisées que l'on observe en Afrique est facilement explicable.

B) A ce sujet on peut se demander si les *lésions osseuses de l'histoplasmose* présentent des caractères radiologiques et macroscopiques lors de l'acte opératoire qui permettent de présumer de leur étiologie.

Dans l'observation I, la radiographie du coude montre des lésions identiques à celles d'une ostéo-arthrite tuberculeuse : décalcification des extrémités dépassant les épiphyses et pincement serré de l'interligne articulaire ; lors de l'acte opératoire le chirurgien signale l'existence de fongosités très abondantes autour et à l'intérieur de l'articulation qui est détruite ; le cartilage a disparu, l'os est « sucre mouillé », les muscles sont respectés. Chez ce même malade les lésions osseuses vertébrales sont identiques à celles d'une tuberculose des arcs postérieurs avec fonte complète de l'apophyse épineuse et des lames de D8.

Dans l'observation II et III, rien n'évoque au contraire une tuberculose puisque l'on a aussi bien une image radiologique et un aspect per-opératoire d'ostéite banale du maxillaire inférieur dans un cas et dans l'autre cas un aspect d'ostéomyélite avec ici toutefois quelques particularités : la radiographie montre en effet l'absence de processus de régénération osseuse, confirmé lors de l'intervention, et qui explique l'existence de la fracture pathologique inusuelle dans l'ostéomyélite banale.

C) Si l'examen *histo-pathologique* a dans ces sept observations conduit au diagnostic positif de l'affection, l'analyse des préparations n'a rien montré qui n'ait encore été décrit dans le domaine de l'histoplasmose africaine. Sauf les lésions intestinales de l'observation VII. Ici la pullulation des levures dans les masses ganglionnaires caséifiées, contraste avec un envahissement de la paroi intestinale décroissant de la musculuse où les lésions sont larges, à la muqueuse où ne s'observent que quelques foyers inflammatoires spécifiques : on est en présence d'un processus étiopathogénique assez superposable à celui des tuberculoses scléro-hypertrophiques de l'intestin.

Dans toutes les lésions on a retrouvé le tissu de granulation caractéristique avec prolifération essentielle d'histiocytes et de cellules géantes multinucléées, le pourcentage de ces deux types d'éléments variant d'un cas à un autre et même d'un prélèvement à l'autre pour un même cas. Histiocytes et cellules de Langhans renferment les corps levuriformes aisément décelables par les techniques habituelles mais électivement mis en évidence par la technique de Hotchkiss-MacManus. La pullulation des corps levuriformes peut être telle qu'elle aboutit dans certains cas à une nécrose acidophile totale du tissu de granulation et à la constitution d'une masse pseudo-caséuse où l'on retrouve plus ou moins la silhouette des histoplasmes.

L'examen histo-pathologique permet également une mensuration des levures, telles qu'elles existent dans l'organisme. Il est remarquable de constater que chez les six Africains les histoplasmes étaient tous de grande taille (9 à 14  $\mu$ ), tandis que chez le seul Européen de notre série d'observations, la taille des levures était moindre (4 à 7  $\mu$ ). Il est difficile d'incriminer un facteur terrain racial dans cette différence de taille des histoplasmes, puisqu'à ce jour on connaît 5 cas d'Européens atteints d'histoplasmose à grandes formes. Si tant est que dans cette observation l'affection ait été contractée en Afrique, une telle image mycologique ferait peut-être la liaison entre les deux variétés d'histoplasmose relevées en Afrique : histoplasme à petites formes surtout vus en Afrique du Sud et du Nord, histoplasmes à grandes formes dont le domaine est plutôt l'Afrique Tropicale Equatoriale. Rappelons de plus ici que, chez l'animal, certaines souches africaines (notre souche 936 B par exemple) donnent une histoplas-

mose généralisée à petites formes avec réaction histiocytaire dans le premier mois de l'affection et une histoplasmoses à grandes formes avec réaction plasmodiale lorsque l'affection passe à la chronicité.

D) Envisagées sur leur angle *immuno-hématologique* les histoplasmoses africaines ne peuvent se différencier des histoplasmoses américaines.

En effet, lorsqu'ils ont été pratiqués chez nos malades les tests se sont révélés positifs pour l'histoplasmine préparée avec une souche américaine.

De cette immunité croisée entre histoplasmoses africaine et américaine, il convient de retenir qu'elles n'encouragent pas à faire jusqu'à présent d'*Histoplasma duboisii* une espèce, mais simplement une variété.

Par ailleurs chez nos malades explorés dans ce sens, les tests hématologiques n'ont rien apporté de significatif. Le fait de trouver dans le cas d'histoplasmoses généralisée une augmentation de  $\alpha_2$  et  $\gamma$  globulines dans le profil électrophorétique n'a que peu d'intérêt car une telle perturbation de ce profil est fait d'observation fréquente chez les Africains.

E) L'extension et l'évolution de la maladie paraissent échapper à toute règle. En aucun cas la mise en évidence d'un complexe primaire analogue à ceux décrits par STRAUB et SCHWARZ (28) dans les histoplasmoses à petites formes, n'a pu être révélée (\*). La multiplicité des lésions osseuses et cutanées dans les observations I et VII évoque évidemment une phase de diffusion sanguine ou lymphatique.

En ce qui concerne les formes ostéo-articulaires, des examens généraux complets, tout au moins dans 3 observations, n'ont pas permis de repérer de localisations histoplasmiqes autres que celles décelées et traitées. Il en est de même pour la forme cutanée de l'observation V où l'exploration des différents organes est restée négative.

Une telle absence de généralisation est aisément concevable pour les observations II, III et V où la lésion à histoplasmes était unique, mais elle semble impliquer un tropisme en quelque sorte électif pour les os et les articulations dans l'observation I où l'on trouve trois localisations ostéo-articulaires différentes sans métastase viscérale ou cutanée décelable.

Dans l'observation V les alternances de poussées évolutives et de rétrocessions des lésions ne manquent pas d'intérêt, et encore plus dans l'observation VII malgré la virulence évidente de la souche, la cicatrisation totale de certaines lésions cutanées papulo-nécrotiques

(\*) On n'a que très peu de renseignements sur l'infection pulmonaire dans les observations africaines à grandes formes, exception faite du cas d'atteinte pulmonaire décrit par JONCHÈRES (20).

tandis que des lésions similaires apparaissent ailleurs sur la peau.

La rapidité d'évolution de la maladie est assez variable ; elle se situe autour d'un à deux ans dans les six observations africaines ; dans le seul cas européen au contraire les lésions telles qu'elles apparaissent en 1956 n'avaient pas mis moins de 14 ans à se constituer.

Enfin l'un de nos sept malades est décédé de généralisation de son histoplasmosse, ce cas associé à celui de BABLET, JONCHÈRES et MARTIN (4) et celui de VANDEPITTE et coll. (30) témoignent du ton sévère que peut prendre l'affection.

L'unique association morbide observée est celle d'une tuberculose pulmonaire (obs. I) confirmée radiologiquement et bactériologiquement (\*).

F) La source d'infection est encore inconnue et du point de vue épidémiologique nos enquêtes sont encore très imparfaites et dans les seuls cas où des données meilleures ont tenté d'être précisées (obs. I et II) on s'est heurté à des difficultés inhérentes aux changements de domiciles multiples des malades.

Une enquête par tests à l'histoplasmine est actuellement en cours chez des recrues africaines provenant des différents points de l'A. O. F. (docteur BAYLET), une autre dans le milieu hospitalier et scolaire dakarois (C. QUÉNUM).

G) Du point de vue mycologique ces 7 observations ont deux caractères communs :

1<sup>o</sup> la taille des histoplasmes dans les tissus est plus grande que celle des histoplasmes de l'histoplasmosse classique américaine ou celle d'autres cas africains. Tandis que les petites formes classiques mesurent de 1 à 3  $\mu$  de diamètre, dans 6 cas les levures mesurent entre 8 et 15  $\mu$  de diamètre et dans un cas (obs. V) les histoplasmes ont une taille intermédiaire de 4 à 7  $\mu$  ;

2<sup>o</sup> les cultures dans leur phase mycélienne saprophytique dont on tient généralement compte pour la classification botanique, sont tout à fait semblables à celles d'*Histoplasma capsulatum*.

Le polymorphisme des champignons, en particulier celui de la phase parasitaire est fréquent chez les champignons. Pour cela les histoplasmes ont fait l'objet de nombreuses discussions. Doit-on considérer l'agent causal de l'histoplasmosse africaine à grandes formes comme *Histoplasma capsulatum* ainsi que CATANEI et KERVAN (1945) l'ont affirmé quand ils ont décrit le premier cas d'histoplasmosse africaine à grandes formes, prouvé par culture (5, 6) ; se demander comme DUNCAN (1947) s'il s'agit d'une variété d'*Histoplasma capsulatum* ou d'une espèce proche (16), ou doit-on le considérer, selon VANBREUSEGHEM (1952), comme une nouvelle espèce qu'il

(\*) Une telle association a déjà été rapportée (27).

nomma *Histoplasma duboisi* à l'occasion de la découverte par DUBOIS et coll. (1952) d'un cas d'histoplasmose africaine à grandes formes (15, 29). Malgré que cette souche présente les mêmes caractères que les souches d'*Histoplasma capsulatum* dans sa phase mycélienne, VANBREUSEGHEM en fait une espèce distincte se basant sur la morphologie du champignon dans la phase parasitaire : présence d'une façon exclusive de grandes formes levures, intracellulaires dans les plasmodes, formes décrites dans plusieurs cas africains signalés auparavant et retrouvés ultérieurement dans d'autres cas africains.

Mais des grandes formes levures ont été observées également dans des cas d'histoplasmose américaine classique, à petites formes, provoquée par *Histoplasma capsulatum*. Ainsi divers auteurs comme CRUMRINE et KESSEL (1931), F. DE ALMEIDA (1953), BINFORD (1955) ont observé de grandes formes d'histoplasmes à côté de petites formes classiques ; SCHWARZ (1953) transplantant des fragments de tissus parasités par des petites formes d'*H. capsulatum* sur des milieux gélosés à 37°, obtient des cellules 3-4 fois plus grandes que les premières (25). VANBREUSEGHEM (1956) dans une récente étude critique à ce sujet (29), argumente que les grandes formes observées dans l'histoplasmose classique à *H. capsulatum* sont des formes extracellulaires, généralement rondes, observées seulement dans des tissus nécrosés tandis que les grandes levures de l'histoplasmose africaine qu'il nomme formes *duboisi*, sont généralement intracellulaires, ovalaires et ont une paroi épaisse.

Du point de vue des cultures, nous n'avons trouvé aucune différence entre la phase mycélienne des souches africaines isolées de ces cas et les souches américaines étudiées dans un travail antérieur ; des macrospores tuberculées de forme ovalaire ou piriforme quoique plus rares que les formes rondes, se rencontrent aussi bien chez des souches africaines que chez des souches américaines ; ce fait ne peut à notre avis servir de caractère distinctif. Ces souches diffèrent des souches isolées de l'histoplasmose spontanée à grandes formes des singes africains (7) étudiées par MARIAT et SEGRÉTAİN (1956) (22) : le développement de ces dernières est extrêmement lent, les cultures ont un aspect mamelonné et glabre, mais les macrospores tuberculées sont semblables à celles d'*Histoplasma capsulatum* ; par leur développement lent ces souches du singe se rapprochent d'*H. farci minosum*, l'agent de la lymphangite épizootique des équidés, mais chez cette dernière espèce on ne trouve pas de macrospores tuberculées.

Dans la phase levure des 5 souches isolées nous avons obtenu *in vitro* des grandes formes levures à côté de petites formes qui constituent la majorité des éléments cellulaires. DROUHET et SCHWARZ (1955) dans une étude sur 13 souches américaines ont montré que les grandes formes ne s'observent pas exclusivement chez les souches

africaines. La phase levure des souches américaines se dissocie également en grandes et petites formes, mais avec des variations quantitatives extrêmement étendues ; chez 3 de ces 13 souches la proportion des grandes formes se rapproche de celle de nos souches africaines, chez deux, les grandes formes sont en nombre modéré, chez deux, elles sont absentes et chez les autres elles sont extrêmement rares ; la paroi cellulaire est assez épaisse chez les premières de ces souches, plus mince chez les autres. DE VRIES (1954) a observé également l'association de grandes et de petites formes chez une souche américaine d'*Histoplasma capsulatum*.

Du point de vue expérimental, le hamster doré se montre l'animal idéal aussi bien pour l'histoplasmose expérimentale obtenue avec les souches africaines qu'avec celles obtenues avec les souches américaines. La souche de VANBREUSEGHEM dans ses expériences provoque une histoplasmose à grandes formes non léthale (souche *H. duboisi*). L'absence de virulence de cette souche (26), même après l'inoculation de 168 millions de petites levures et 350.000 de grandes levures comme dans l'expérience de SCHWARZ et DROUHET (1956), ainsi que l'absence de virulence de la souche isolée de l'histoplasmose à grandes formes des singes africains (22), ne constituent pas un caractère général des souches africaines à grandes formes ; les souches 828 B et 939 B sont hautement virulentes pour le hamster et assez virulentes pour la souris ; DEPOUX et MERVEILLE ont trouvé également une souche virulente pour la souris (8).

L'obtention d'un tableau d'histoplasmose généralisée à petites formes à réaction histiocytaire dans le premier mois de l'infection expérimentale et d'une histoplasmose généralisée à grandes formes et à réaction plasmodiale est le fait le plus intéressant de cette expérimentation (fig. IV-N, O, P, Q). Avec la souche 936 B le contraste entre ces deux types d'histoplasmose est le plus net. L'aspect anatomopathologique et la forme des histoplasmes chez les animaux dans le premier mois de l'infection sont identiques à ceux de l'histoplasmose classique américaine.

Par contre, l'aspect de grandes formes d'histoplasmes observées dans l'infection expérimentale chronique diffère de celui obtenu avec les souches d'*Histoplasma capsulatum*. En effet, DROUHET et SCHWARZ (1955) ont signalé de grandes formes d'histoplasmes chez les hamsters inoculés avec plusieurs souches américaines ; ces formes sont très variées, certaines ressemblent aux précédentes mais la plupart sont rondes, rarement ovales ; quelquefois elles sont entourées de plusieurs couches de membranes (images en « oignon »), se colorant par la coloration de Hotchkiss-MacManus et par l'hématoxyline-éosine.

Contrairement à l'ancienne tendance de créer un nombre considérable d'espèces basées sur des caractères secondaires, on vise actuel-

lement à regrouper des entités dispersées inutilement. En attendant des recherches immunologiques et mycologiques plus approfondies sur les diverses souches d'*Histoplasma*, il est préférable ainsi que le suggèrent MARIAT et SEGRÉTAINE (1956) de conserver une seule grande espèce *Histoplasma capsulatum* (mycélium cloisonné, microspores, chlamydospores tuberculées, aptitude à provoquer une maladie chez l'homme ou l'animal). Au sein de cette grande espèce peuvent être groupées des variétés ou sous-espèces différant de l'espèce type par des caractères secondaires, par exemple *Histoplasma capsulatum duboisi* (différente de l'espèce type par son aspect parasitaire) ou la souche isolée de singes africains (phase mycélienne à croissance lente et à chlamydospores tuberculées ; phase levure où seules les grandes formes sont présentes).

### SOMMAIRE

Description de sept nouvelles observations d'histoplasmose africaine à grandes formes.

Sur le plan clinique il s'agit de quatre formes ostéo-articulaires, deux formes purement cutanées, une forme cutané-viscérale avec atteinte intestinale et ganglionnaire mésentérique.

Quatre cas sur sept évoquaient par leur symptomatologie une tuberculose soit ostéo-articulaire, soit cutanée, soit péritonéale.

L'âge des malades varie de 6 à 40 ans ; les six Africains ont sûrement contracté leur affection en A. O. F. ; le lieu de contagie africain du malade de race blanche n'a pu être établi avec certitude.

La durée d'évolution de l'histoplasmose oscille entre trois mois à deux ans pour les observations africaines et se situe autour de dix à treize ans pour le cas européen.

La sévérité de l'affection est variable : localisation cutanée ou osseuse unique, localisations multiples avec dans un cas décès par perforation intestinale due à l'invasion par voie lymphatique des tuniques du grêle.

Dans les 7 cas observés la présence des histoplasmes a été démontrée dans les coupes histologiques des biopsies cutanées, sous-cutanées, osseuses et viscérales.

L'histo-pathologie confirme de plus la réaction à histiocytes et plasmods multinucléés en face de l'invasion histoplasmique : dans le cas suivi de décès elle permet d'établir un parallèle entre la pathogénie de l'histoplasmose et celle de la tuberculose scléro-hyperplasique de l'intestin.

Dans les tissus les histoplasmes mesurent de 6 à 14  $\mu$  pour les 6 cas africains, 4 à 7  $\mu$  pour les cas européens.

Les histoplasmes ont été isolés à partir des prélèvements biopsiques soit directement sur le milieu de culture (3 cas positifs sur 5 étudiés), soit après passage sur animaux (4 cas positifs sur 5). Le hamster se montre un animal beaucoup plus sensible que la souris, la plupart des cultures positives étant obtenues sur le hamster.

Les tubes de culture capuchonnés aux bouchons métalliques à vis ne permettent pas la culture des histoplasmes.

Les cultures dans leur phase mycélienne saprophytique sont tout à fait semblables à celles d'*Histoplasma capsulatum*. La phase levure se dissocie en petite levure et en grandes formes *duboisii*.

L'étude expérimentale de 2 souches sur le hamster et la souris a permis l'obtention d'une histoplasmose généralisée mortelle à petites formes à réaction histiocytaire dans le premier mois de l'infection et d'une histoplasmose généralisée tardive (chronique) à grandes formes et à réaction plasmodiale ; les deux souches sont très virulentes pour le hamster doré et moins virulentes pour la souris.

Institut Pasteur de l'A. O. F.

Service de Santé de l'A. O. F.

Institut Pasteur de Paris.

#### BIBLIOGRAPHIE

- (1) AJELLO (L.) et ZEIDBERG (L. D.). — Isolation of *Histoplasma capsulatum* and *Allescheria boydii* from soil. *Science*, 1951, **113**, 662.
- (2) ALMEIDA (F. DE). — Consideração sobre as formas grandes do *Histoplasma capsulatum* nos tecidos. *Folia clin. Biol. São Paulo*, 1953, **20**, 183.
- (3) AUDEBAUD (G.), MERVEILLE (P.), LALUQUE (P.) et DEPOUX (R.). — Sur le premier cas d'histoplasmose en A. E. F. *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1954, **47**, 803.
- (4) BABLET (J.), JONCHÈRE (H.) et MARTIN (M.). — Mycose hépatique à corps levuriforme observée chez un noir à Dakar. *Presse Méd.*, 1949, **57**, 1237.
- (5) CATANEI (A.). — Résultats de l'étude du pouvoir pathogène d'une souche soudanaise d'*Histoplasma capsulatum*. *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, 1945, **23**, 260.
- (6) CATANEI (A.) et KERVAN (P.). — Nouvelle mycose humaine observée au Soudan français. *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, 1945, **23**, 169.
- (7) COURTOIS (G.), SEGRÉTAINE (G.), MARIAT (F.) et LEVADITI (J. C.). — Mycose cutanée à corps levuriformes observée chez des singes africains en captivité. *Ann. Inst. Pasteur*, 1955, **89**, 124.
- (8) DEPOUX (R.) et MERVEILLE (P.). — L'histoplasmose en A. E. F. *Sem. des Hôp. de Paris*, 1957, n° 49-50.
- (9) DROUHET (E.) et SEGRÉTAINE (G.). — Histoplasmose expérimentale chez le hamster doré. *Ann. Inst. Pasteur*, 1952, **83**, 381.
- (10) DROUHET (E.) et SCHWARZ (J.). — Comparative study of 18 strains of *Histoplasma*; morphology in tissues and virulence of African and American strains. *J. Lab. Clin. Med.*, 1956, **47**, 128.

- (11) DROUHET (E.) et SCHWARZ (J.). — Croissance et morphogénèse d'*Histoplasma*. I. Étude comparative des phases mycélienne et levure de 18 souches d'*Histoplasma capsulatum* d'origine américaine et africaine. *Ann. Inst. Pasteur*, 1956, **90**, 144.
- (12) DROUHET (E.), SCHWARZ (J.) et BINGHAM (E.). — Evaluation of the action of nystatin on *Histoplasma capsulatum* *in vitro* and in hamsters and mice. *Antib. and Chemother.*, 1956, **6**, 23.
- (13) DROUHET (E.). — Quelques aspects biologiques et mycologiques de l'histoplasmose. *Sem. des Hôp. de Paris, Path. et Biol.*, 1957, n° 5, 1299.
- (14) DUBOIS (A.) et VANBREUSEGHEM (R.). — Étude expérimentale d'une souche belge d'*Histoplasma capsulatum*. Comparaison avec d'autres souches et avec *H. duboisii*. *Antonie v. Leeuwenhoek*, 1956, **22**, 103.
- (15) DUBOIS (A.), JANSSENS (P. G.), BRUTSAERT (P.) et VANBREUSEGHEM (R.). — Un cas d'histoplasmose africaine. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1952, **32**, 559.
- (16) DUNCAN (J. T.). — A unique form of *Histoplasma*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1946, **40**, 364.
- (17) DUPERRAT (B.). — Histoplasmose africaine cutanée. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1957, nos 10 et 19, 553.
- (18) EDWARDS (P. Q.) et KLAER (J. H.). — World-wide geographic distribution of histoplasmosis and histoplasmin sensitivity. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1956, **5**, 235.
- (19) EMMONS (C. W.). — Isolation of *Histoplasma capsulatum* from soil. *Publ. Health Rep.*, 1949, **64**, 892.
- (20) JONCHÈRE (H.) et MARTIN (M.). — Blastomycose viscérale mortelle observée à Dakar. *Bull. Méd. A. O. F.*, 1949, **6**, 103.
- (21) KERVAN (P.) et ARÉTAS (R.). — Deux cas d'histoplasmose observés au Soudan français. *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1947, **40**, 270.
- (22) MARIAT (F.) et SEGRÉTAINE (G.). — Étude mycologique d'une histoplasmose spontanée du singe africain. *Ann. Inst. Pasteur*, 1956, **91**, 874.
- (23) MERVELLE (P.), AUDEBAUD (G.) et CECCALDI (J.). — L'histoplasmose existe-t-elle en A. E. F. ? *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1954, **47**, 566.
- (24) MOORE (M.). — Morphologic variation in tissue of the organisms of the blastomycosis and of histoplasmosis. *The Amer. J. Pathol.*, 1955, **31**, 1049.
- (25) SCHWARZ (J.). — Giant forms of *Histoplasma capsulatum* in tissue explants. *Am. J. Clin. Path.*, 1953, **23**, 898.
- (26) SCHWARZ (J.) et DROUHET (E.). — Morphologic features of an african strain of *Histoplasma* in hamsters and mice. *A. M. A. Arch. of Pathol.*, 1957, **64**, 409.
- (27) SILVERMAN (F. N.), SCHWARZ (J.), LAHEY (M. E.) et CARSON (R.). — Histoplasmosis. *Am. J. Med.*, 1955, **19**, 410.
- (28) STRAUB (M.) et SCHWARZ (J.). — The healed primary complex in histoplasmosis. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1955, **25**, 727.
- (29) VANBREUSEGHEM (R.). — *Histoplasma duboisii* and large forms of *Histoplasma capsulatum*. *Mycologia*, 1956, **48**, 264.
- (30) VANDEPITTE (J.), LAMOTE (J.), THYS (A.) et VANBREUSEGHEM (R.). — *Ann. de la Société belge méd. trop.*, 1957, **37**.
- (31) VRIES (G. A. DE). — 8<sup>e</sup> Congrès intern. de Botanique, Paris, 1954.
- (32) WEED (L. A.). — Large and small forms of *Blastomyces* and *Histoplasma*. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1954, **23**, 921.

SECOND RAPPORT SUR L'EMPLOI DE LA STYLOMYCINE  
DANS LE TRAITEMENT  
DE LA TRYPANOSOMIASIE HUMAINE  
A T. GAMBIENSE

Par J. HEULS, J. ORIO, J. CECCALDI (†) et P. MERVEILLE (\*)

Nous avons en 1955 et 1956 expérimenté un nouvel antibiotique, la Stylomycine (Puromycine) dans le traitement de la trypanosomiasie humaine à *T. gambiense*.

Cet antibiotique, dont l'activité trypanocide avait été étudiée chez l'animal par PORTER (1), HEWITT (2), TOBIE (3), TRINCAO (4) et leurs collaborateurs, et en 1956, par H. FROMENTIN (5), a été également expérimenté chez l'homme par C. TRINCAO, A. FRANCO, A. NOGUEIRA, A. R. PINTO et H. MULHLPFORDT.

Leurs essais portèrent sur 15 malades n'ayant reçu aucun traitement spécifique antérieur.

Voici les résultats qu'ils ont obtenus, et qui ont fait l'objet d'un rapport final (6).

Suivant les critères que nous employons (\*\*):

Trois de leurs malades étaient avant traitement en phase L. S. Après 25 mois d'observation, tous ont une évolution favorable. Dix étaient en phase de réaction méningée: 2 avaient rechuté au 6<sup>e</sup> mois d'observation; 1 au 17<sup>e</sup> mois; 7 ont une évolution favorable au 25<sup>e</sup> mois. Deux étaient en période méningo-encéphalitique; l'un et l'autre avaient rechuté au 6<sup>e</sup> mois.

Nous avons dans un Rapport précédent (7) exposé nos premiers résultats portant sur 19 malades.

8 en phase L. S.; 6 en phase R. M.; 5 en période M. E.

Nous avons, dans ce rapport, précisé en détail dans un tableau le mode de traitement, la posologie employée, les incidents de traitement.

(†) *In memoriam*.

(\*) Séance du 8 janvier 1958.

(\*\*) Malades en période lymphatico-sanguine (L. S.) + T. dans le suc ganglionnaire ou le sang ou dans les 2 à la fois. L. C. R. éléments 3 albumine totale 0 g. 25 0/0.

Malades en période de réaction méningée (R. M.) + T. dans le suc ganglionnaire ou le sang ou dans les 2 à la fois. L. C. R. éléments 3 et 30 albumine totale 0 g. 25 0/0.

Malades en période méningo-encéphalitique (M. E.) + T. dans le suc ganglionnaire ou le sang ou le L. C. R. ou dans les 3 à la fois. L. C. R. éléments 30 albumine totale 0 g. 25 0/0.

TABLEAU I

| Phase                     | C. A. S. | Produit<br>actif<br>absorbé<br>kg<br>poids<br>en mg | Quan-<br>tité<br>totale<br>pro-<br>duit<br>actif | Dose<br>totale<br>sty-<br>lomy-<br>cine<br>en g. | Trypanosomes          |      |                       |                       |        |                       | L. C. R.              |       |                       |       |                      |              | Résultats<br>thérapeutiques   |                                   |      |
|---------------------------|----------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------|------|-----------------------|-----------------------|--------|-----------------------|-----------------------|-------|-----------------------|-------|----------------------|--------------|-------------------------------|-----------------------------------|------|
|                           |          |                                                     |                                                  |                                                  | Avant trai-<br>tement |      | Sty-<br>lomy-<br>cine | Après trai-<br>tement |        | Sty-<br>lomy-<br>cine | Avant trai-<br>tement |       | Après trai-<br>tement |       | Evolution<br>maladie |              |                               | Dernier<br>contrôle               |      |
|                           |          |                                                     |                                                  |                                                  | Gangl.                | Sang |                       | L.C.R.                | Gangl. |                       | Sang                  | Cell. | Alb.                  | Cell. | Alb.                 | Date<br>mois |                               | Cell.                             | Alb. |
| Maladie<br>Dépis-<br>tage | L. S.    | 5.830                                               | 233                                              | 5.830                                            | 14                    | +    | 0                     | 0                     | 0      | 0                     | 0                     | 0,22  | 0                     | 0,22  | 24                   | 2            | 0,22                          | Evolution favorable.              |      |
|                           |          | 5.841                                               | 400                                              | 5.841                                            | 10                    | +    | 0                     | 0                     | 0      | 0                     | 1                     | 0,15  | 0                     | 0,20  | 19                   | 0            | 0,15                          | Evolution favorable.              |      |
|                           |          | 5.851                                               | 312                                              | 5.851                                            | 12,50                 | +    | 0                     | 0                     | 0      | 0                     | 1                     | 0,15  | 32                    | 0,15  | 2                    | 35           | 0,15                          | Echec.                            |      |
|                           |          |                                                     |                                                  |                                                  |                       |      |                       |                       |        |                       |                       |       |                       |       | 6                    | 7            | 0,15                          | Repris par Arsobal.               |      |
|                           |          | 5.862                                               | 290                                              | 5.862                                            | 16                    | +    | 0                     | 0                     | 0      | 0                     | 0                     | 0,15  | 0                     | 0,20  | 9                    | 0            | 0,15                          | Repris par Arsobal.               |      |
| R. M.                     |          | 5.863                                               | 320                                              | 5.863                                            | 16                    | +    | 0                     | 0                     | 0      | 0                     | 0                     | 0,20  | 4                     | 0,22  | 8                    | 1            | 0,22                          | Echec.                            |      |
|                           |          | 5.878                                               | 333                                              | 5.878                                            | 15                    | +    | 0                     | 0                     | 0      | 0                     | 1                     | 0,22  | 13                    | 0,22  | 12                   | 79           | 0,22                          | Repris par Arsobal.               |      |
|                           |          | 5.879                                               | 500                                              | 5.879                                            | 10                    | +    | 0                     | 0                     | 0      | 0                     | 1                     | 0,22  | 2                     | 0,22  | 5                    | 136          | 0,35                          | Id.                               |      |
|                           |          | 5.883                                               | 333                                              | 5.883                                            | 15                    | +    | 0                     | 0                     | 0      | 0                     | 2                     | 0,22  |                       |       | 15                   | 3            | 0,20                          | Evolution favorable.              |      |
|                           |          |                                                     |                                                  |                                                  |                       |      |                       |                       |        |                       |                       |       |                       |       | 10                   | 4            | 0,22                          | Echec.                            |      |
|                           |          |                                                     |                                                  |                                                  |                       |      |                       |                       |        |                       |                       |       |                       |       | 16                   | 14           | 0,30                          | Echec.                            |      |
|                           |          | 5.854                                               | 666                                              | 5.854                                            | 10                    | +    | 0                     | 0                     | 0      | 0                     | 13                    | 0,22  |                       |       | Fin<br>trait.        | 95           | 0,22                          | Echec. Repris par<br>Trypanamide. |      |
|                           |          | 5.860                                               | 333                                              | 5.860                                            | 20                    | +    | 0                     | 0                     | 0      | 0                     | 17                    | 0,20  | 105                   | 0,22  | 2                    | 125          | 0,25                          | Echec. Repris par<br>Arsobal.     |      |
|                           |          | 5.872                                               | 307                                              | 5.872                                            | 20                    | +    | 0                     | 0                     | 0      | 0                     | 5                     | 0,20  | 2                     | 0,22  | 9                    | 31           | 0,35                          | Evolution favorable.              |      |
|                           |          | 5.877                                               | 344                                              | 5.877                                            | 20                    | +    | 0                     | 0                     | 0      | 0                     | 20                    | 0,20  | 14                    | 0,22  | 10                   | 9            | 0,30                          | Echec.                            |      |
|                           | 5.880    | 363                                                 | 5.880                                            | 20                                               | +                     | 0    | 0                     | 0                     | 0      | 6                     | 0,22                  | 0     | 0,35                  |       |                      |              | Evolution favorable.          |                                   |      |
|                           | 5.887    | 322                                                 | 5.887                                            | 20                                               | +                     | 0    | 0                     | 0                     | 0      | 5                     | 0,22                  | 5     | 0,22                  | 7     | 23                   | 0,25         | Echec. Repris par<br>Arsobal. |                                   |      |

Depuis ce rapport, un autre malade en période méningo-encéphalitique a été traité par la Stylomycine; ce qui porte à vingt le nombre des malades observés.

Les malades des 2 premières périodes, soit 14, n'avaient reçu aucun traitement trypanocide antérieur.

Par contre, les 5 malades en période M. E. étaient des sujets chez lesquels les thérapeutiques classiques répétées avaient échoué, et la Stylomycine constituait, comme nous l'avions signalé, un traitement « à toutes fins utiles et somme toute en désespoir de cause ».

Rappelons brièvement, avant d'exposer nos résultats, que la Stylomycine se donne *per os*, sous forme de capsules glutinisées de 100 ou 250 mg. de produit (cette forme représentant la dernière présentation). Elle fut administrée en deux prises journalières, effectivement absorbées sous contrôle médical, en des cures allant de 7 à 14 jours.

Nous donnons dans notre tableau la quantité de produit actif administré par kilogramme de poids du malade et la dose totale en grammes.

Le tableau I ne concerne que les malades en période lymphatico-sanguine et de réaction méningée.

#### APPRÉCIATION DES RÉSULTATS

##### A) Période lymphatico-sanguine.

Parmi ceux-ci, nous avons 4 évolutions favorables, avec un recul allant de 13 à 24 mois, et 4 échecs, soit 50 0/0 de succès.

Il faut noter :

— que chez tous les malades ayant évolué favorablement, le trypanosome n'avait été mis en évidence, avant traitement, qu'à la ponction ganglionnaire;

— que sur les 4 échecs, trois étaient des malades ayant des trypanosomes à la fois dans le ganglion et le sang.

Chez deux d'entre eux, le traitement a paru révéler l'atteinte méningée : ils avaient en effet, dans le L. C. R. :

| Avant traitement       | A la fin du traitement |
|------------------------|------------------------|
| 1. 1 cellule Alb. 0,15 | 32 cellules Alb. 0,15  |
| 2. 1 cellule Alb. 0,22 | 13 cellules Alb. 0,22  |

L'observation qui a suivi n'a fait que confirmer l'évolution défavorable,

Les deux autres, au contraire, ont paru d'abord évolué favorable-

ment, et n'ont présenté des signes d'atteinte méningée qu'aux contrôles des 12<sup>o</sup> et 14<sup>o</sup>.

Les cas favorables correspondant aux deux posologies les plus fortes, compte tenu du poids du sujet, 400 et 500 mg./kg., mais aussi aux deux plus faibles, 233 et 290 mg./kg., la posologie du médicament, dans les limites pratiquées, ne semble donc pas avoir eu d'influence décelable.

### B) *Période de réaction méningée.*

Sur les 6 malades de cette période, nous avons eu seulement deux évolutions favorables, correspondant d'ailleurs aux deux posologies les moins fortes, 307 et 322 mg./kg., employées à cette période ; le recul est respectivement de 11 et 12 mois.

L'un des cas favorables avait des trypanosomes dans la seule ponction ganglionnaire, mais l'autre en possédait également dans le sang, avant traitement.

Les 4 échecs sont apparus dès la fin du traitement ou au contrôle d'un mois, et l'observation ultérieure les confirmait.

Pour deux d'entre eux, l'hyperlymphocytose fut plus accentuée après traitement, passant de 13 à 95 cellules et de 17 à 105. Nous avons noté ce fait chez deux échecs au stade lymphatico-sanguin.

Il ne s'agit pas d'une « tempête liquidienne » passagère, puisque tous ces cas furent suivis d'évolution défavorable.

A cette période, les évolutions favorables ne représentent que 33,33 0/0 des cas traités.

Nous devons remarquer que les malades de ces deux périodes, qui, en raison de leur évolution, ont été repris par la tryparsamide ou l'Arsobal, présentent actuellement soit une évolution franchement favorable, soit une amélioration.

### C) *Période de méningo-encéphalite.*

Nous avons dit dans quelles conditions nous avons choisi les malades de cette période.

Nos espoirs furent entièrement déçus, et aucun de nos malades n'a présenté d'évolution favorable.

Nos 6 malades avaient reçu auparavant de nombreux traitements, lomidine, tryparsamide, Moranyl-Tryparsamide, Arsobal, sans succès.

L'un était un suspect détecté en période de méningo-encéphalite ; les cinq autres étaient des trypanosomés, dépistés à l'origine en période de réaction méningée (2) ou en période méningo-encéphalitique (3), avec présence de parasites dans le sang, le ganglion ou le L. C. R.

Quatre de ceux-ci avaient été, malgré leurs traitements antérieurs,

retrouvés au moins une fois porteurs de trypanosomes dans le L. C. R. (deux d'entre eux à trois reprises).

Enfin sur les six malades, traités par la Stylomycine, quatre avaient des trypanosomes dans le L. C. R. avant traitement. Tous se retrouvaient négatifs après traitement, mais l'un d'eux se retrouvait porteur de trypanosomes 3 mois après, ce qui introduit une notion de résistance ; ce malade était de ceux chez qui le trypanosome avait été retrouvé 3 fois antérieurement.

Quatre de ces malades sont décédés six à huit mois après le traitement de trypanosomiase nerveuse.

### CONCLUSION

Nous avons expérimenté chez l'homme un nouvel antibiotique, la Stylomycine, à prise buccale, en traitement de 7 à 14 jours.

En période lymphatico-sanguine nous n'avons eu que 50 0/0 d'évolutions favorables avec des reculs de 13 à 24 mois.

En période de réaction méningée, les cas favorables ne représentent que 33,33 0/0 des malades traités.

En aucun cas, à ces deux périodes, les trypanosomes, qui avaient disparu au cours du traitement, n'ont été retrouvés ultérieurement.

Pour ces deux périodes, nos résultats sont moins bons que ceux qu'ont constatés TRINCAO et ses collaborateurs, et la Stylomycine s'avère, en ce qui nous concerne, moins efficace que les trypanocides actuellement utilisés ; ceci confirme les conclusions de notre précédent rapport.

Pour la période méningo-encéphalitique, nous n'avions, il est vrai, choisi que des malades résistants aux autres thérapeutiques. Il s'agissait de « mauvais cas ». Mais TRINCAO traitant des nouveaux trypanosomés détectés à cette période, et n'ayant jamais été traités, a enregistré deux échecs sur deux cas.

De plus, chez l'un de nos malades, de cette période méningo-encéphalitique dont le trypanosome avait fait à 3 reprises sa réapparition malgré des traitements classiques nombreux et complets, le parasite, présent avant la cure de Stylomycine, disparu à la fin de la cure, fut retrouvé 3 mois après la fin du traitement.

TRINCAO et ses collaborateurs avaient également retrouvé chez deux de leurs malades des trypanosomes après traitement, pour l'un dans le sang au 10<sup>e</sup> jour et le ganglion au 15<sup>e</sup> jour, pour l'autre dans le sang au 60<sup>e</sup> jour.

## BIBLIOGRAPHIE

1. PORTER et coll. — *Antibiotics Chemotherapy*, 1952, 2, 409-410.
2. HEWITT et coll. — *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1952, 2, 254-256.
3. TOBIE (E. J.). — *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1954, 4, 852-854.
4. TRINCAO (C.), FRANCO (A.), NOGUEIRA (A.), PINTO (A. R.) et MUHLFORDT (H.). — *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1955, 4, 13-17.
5. FROMENTIN (A.) — CCTA BPITT/ISCTR, 6-15.
6. TRINCAO (C.), PINTO (A. R.), FRANCO (A.) et NOGUEIRA (A.). — *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1956, 5, 784-785.
7. CECCALDI (J.), HEULS (J.), MERVEILLE (P.) et ORIO (J.). — Rapport Conf. Salisbury (Rhodésie Sud), septembre 1956.

### PROPRIÉTÉS LARVICIDES DE PLANTES NÉO-CALÉDONIENNES

Par GUY VERVENT et JEAN RAGEAU (\*) (\*\*)

Les travaux de PLAGNOL et MARTIN (1955) sur le pouvoir insecticide des graines de pomme-cannelle (*Anona squamosa* L.), de PUTTA-RUDRIAH et LAKSHMINARAYANA BHATTA sur 45 plantes de Mysore (Inde) comme source d'insecticides, ainsi que les publications plus anciennes de ROARK et KEENAN (1931) concernant la flore de l'Inde et de WORSLEY (1940) sur des plantes insecticides en Afrique du Sud, nous ont incités à étudier le pouvoir larvicide des plantes néo-calédoniennes vis-à-vis du moustique commun, *Culex pipiens fatigans* (Wiedemann), diptère *Culicidæ*.

300 espèces végétales appartenant à 106 familles ont été expérimentées à ce point de vue.

Nous avons effectué les déterminations botaniques avec la flore de Nouvelle-Calédonie de GUILLAUMIN (1948) et parfois celle des îles Hawaïi de DEGENER (1946) (\*\*\*).

Dans une première série d'essais, la plante, préalablement desséchée et pulvérisée, est versée à la dose de 0 g. 2 dans un bocal de 250 cm<sup>3</sup> contenant 100 cm<sup>3</sup> d'eau du robinet et 25 larves de *Culex fatigans* à la fin du 3<sup>e</sup> stade ou au 4<sup>e</sup> stade. On note la mortalité au bout de 6 heures, 24 heures et 48 heures. Les expériences ont été réalisées par séries de dix plantes avec un bocal témoin et elles

(\*) Séance du 12 février 1958.

(\*\*) Directeur de Recherches de l'Office de la Recherche Scientifique et Technique Outre-Mer.

(\*\*\*) MM. L. CHEVALIER, Conservateur du Musée Bernheim de Nouméa, et F. COHIC, Entomologiste agricole de l'Institut Français d'Océanie, nous ont aidés dans ce travail d'identification. Nous les en remercions vivement.

ont été recommencées chaque fois que la mortalité du témoin dépassait 8 0/0 en 48 heures. Les bocaux étaient maintenus à la température du laboratoire qui a varié de 13° C à 34° C au cours des observations.

Les plantes qui ont provoqué plus de 84 0/0 de décès en 48 heures ont fait l'objet d'un deuxième test dans les mêmes conditions mais à la concentration de 0 g. 5 pour 1.000 cm<sup>3</sup> d'eau, la mortalité étant également notée au bout de 6 heures, 24 heures et 48 heures.

Cette expérimentation préliminaire effectuée sur un seul insecte au stade larvaire ne peut fournir qu'une simple indication sur le pouvoir insecticide des plantes néo-calédoniennes. Nous nous sommes volontairement limités à une durée de 48 heures et à deux concentrations (0,2 0/0 et 0,5 0/00) pour évaluer leur toxicité, en raison du caractère de première approximation de cette étude.

La technique employée ne permet pas de distinguer l'action larvicide attribuable à un poison d'ingestion de celle due à un poison de contact.

La collaboration d'un phytochimiste aurait été nécessaire pour tenter d'isoler le ou les principes actifs des végétaux testés. Nous n'avons pu aborder ces recherches et la littérature dont nous disposions à Nouméa ne nous a donné à ce sujet que des renseignements incomplets.

Selon PERROT (1944), les légumineuses Papilionacées à propriétés insecticides et ichtyotoxiques : *Mundulea*, *Derris*, *Tephrosia*... contiennent soit de la roténone, insecticide de contact bien connu et très utilisé en agriculture, soit des composés de structure chimique voisine (téphrosine, par exemple) ou des glucosides cyanogénétiques (notamment chez *Phaseolus lunatus*, *Cajanus pseudo-cajan*, etc.). Certaines d'entre elles renferment des phytotoxines (abriné, par exemple, chez *Abrus precatorius*).

D'après PÉTELOT (1952), la toxicité des feuilles et racines des *Passiflora* provient de leur teneur en acide cyanhydrique ou, plus précisément, en glucosides cyanogènes. Il en est de même pour certaines Rosacées (*Persica*).

Parmi les Solanacées, les genres *Nicotiana* et *Duboisia* fournissent un autre insecticide très actif : la nicotine (et la nor-nicotine) : les *Duboisia* et *Datura* ont une teneur importante en hyoscyamine et hyoscine ou scopolamine, alcaloïdes très toxiques. Les *Solanum* contiennent une saponine, la solanine (gluco-alcaloïde) et divers alcaloïdes.

Comme la famille des Solanacées, celle des Apocynacées (*Ochrosia*, *Alyxia*, *Ervatamia*) et celle des Asclépiadacées (*Asclepias*) renferment de nombreuses espèces toxiques ou fournissant des alcaloïdes actifs au point de vue médical. Il n'est donc pas surprenant qu'elles soient

douées également d'un pouvoir insecticide. En particulier *Asclepias curassavica* est une plante à glucosaponine.

Les *Tropæolum* (capucines) contiennent un glucoside sulfuré : le glucotropéoloside, qui est hydrolysé par une diastase, la myrosine, lorsque les cellules sécrétrices sont rompues.

Selon PLAGNOL et MARTIN (1956), les principes insecticides des graines d'*Anona* sont des glycérides ou des acides à poids moléculaire élevé, contenus dans l'huile de l'endocarpe.

*Dombeya* appartient à la famille des Sterculiacées dont plusieurs espèces (*Cola nitida*, *Theobroma cacao*...) renferment des alcaloïdes : caféine, théobromine, etc. Les Malvacées : *Malvastrum*, *Hibiscus*, *Sida*... et les Tiliacées : *Triumfetta* ne sont pas connues comme insecticides, bien que beaucoup d'entre elles aient des propriétés médicinales et même abortives (*Gossypium*, *Hibiscus*) ; peut-être leur action larvicide est-elle due au mucilage abondant qu'elles forment au contact de l'eau ?

Parmi les Euphorbiacées dont les propriétés caustiques et vénéneuses de nombreuses espèces sont bien connues, certaines (*Manihot*, *Ricinus*...) sont toxiques pour les larves de *Culex*. Les maniocs (*Manihot*) renferment souvent des glucosides cyanogénétiques.

Enfin diverses autres familles comptent des espèces toxiques ou, du moins, larvicides. Citons les Amaryllidacées, les Nyctaginacées, les Convolvulacées, etc.

Chez les Cunoniacées, les propriétés insecticides de *Geissois pruinosa* Br. et Gris ne semblent pas avoir été signalées jusqu'à présent.

\*  
\* \*

Liste des espèces végétales ayant causé plus de 84 0/0 de mortalité chez les larves de *Culex fatigans* en 48 heures à la concentration de 0,2 0/0.

ARACÉES : *Alocasia macrorrhiza* (L.) Schott : feuilles, tubercules.  
 LEMNACÉES : *Lemna minor* L. : feuilles. AMARYLLIDACÉES : *Fourcroya gigantea* Vent. : racines. LORANTHACÉES : *Amyema scandens* : feuilles, fleurs. SANTALACÉES : *Erocarpus phyllanthoides* Endl., var. *artensis* Pilger : tiges, feuilles. NYCTAGINACÉES : *Bougainvillea spectabilis* Willd. : feuilles, fleurs ; *Mirabilis jalapa* L. : *in toto*. PHYTOLACCACÉES : *Phytolacca octandra* L. : feuilles, fleurs, fruits. PORTULACACÉES : *Portulaca oleracea* L. : *in toto*. ANONACÉES : *Anona muricata* L. : graines. PAPAVERACÉES : *Argemone mexicana* L. : feuilles, tiges, fruits. CRUCIFÈRES : *Lepidium virginicum* L. : *in toto* ; *Lepidium hyssopifolium* Desv. : *id.* ; *Coronopus didymus* (L.) Smith :

id. CUNONIACÉES : *Geissois pruinosa* Br. et Gris : feuilles, fleurs, graines. ROSACÉES : *Persica vulgaris* L. : feuilles. PAPILIONACÉES : *Derris elliptica* Benth. et *Derris trifoliata* (Lour.) Taub. : racines ; *Mundulea suberosa* Benth. : écorce ; *Tephrosia purpurea* (L.) Pers. et *Tephrosia villosa* (L.) Pers. : racines et graines ; *Phaseolus semierectus* L. : feuilles, fleurs, gousses ; *Canavalia ensiformis* L. : feuilles, gousses ; *Sesbania grandiflora* Desv. : feuilles, graines. CÆSALPINIÉES : *Cassia lævigata* Willd. : feuilles, fleurs. GÉRANIACÉES : *Tropæolum majus* L. : feuilles. RUTACÉES : *Halfordia kendack* (Montr.) Guill. : feuilles, fleurs, fruits. MÉLIACÉES : *Dysoxylum macranthum* C. DC. : bois. MALPIGHIACÉES : *Ryssopteris discolor* : feuilles, fruits. EUPHORBIACÉES : *Ricinus communis* L. : feuilles, fruits ; *Manihot utilissima* Pohl : feuilles. RHAMNACÉES : *Colubrina asiatica* (L.) Brongn. : feuilles, fleurs, fruits. TILIACÉES : *Triumfetta velutina* Vahl : feuilles, fleurs ; *Triumfetta procumbens* Forst. : feuilles. GONYSTYLACÉES : *Solmsia calophylla* Baillon : feuilles. MALVACÉES : *Sida acuta* Burm. : feuilles, fleurs, fruits ; *Hibiscus tiliaceus* L. : feuilles, fleurs ; *Hibiscus rosa-sinensis* L. : feuilles, fleurs ; *Malvas-trum tricuspidatum* A. Gray : feuilles, fleurs. STERCULIACÉES : *Dombeya natalensis* : feuilles, fleurs, fruits. GUTTIFÈRES : *Calophyllum inophyllum* L. : feuilles. PASSIFLORACÉES : *Passiflora foetida* L., *P. suberosa* L., *P. quadrangularis* L., *P. laurifolia* L., *P. edulis* Sims. : feuilles. MYRTACÉES : *Syzygium jambolanum* DC. : feuilles. PRIMULACÉES : *Anagallis arvensis* L. : *in toto*. SAPOTACÉES : *Planchonella wakere* Pierre : bois. APOCYNACÉES : *Alyxia rubricaulis* Baillon : feuilles, fleurs, tige ; *Ochrosia oppositifolia* K. Schum. : feuilles, fleurs ; *Ochrosia lifuana* : feuilles ; *Ervatamia orientalis* (R. Br.) : feuilles, fleurs. ASCLÉPIADACÉES : *Asclepias curassavica* L. : feuilles, fleurs. CONVULVULACÉES : *Ipomœa obscura* (L.) Ker Gawl : feuilles, fleurs ; *Ipomœa batatas* L. : feuilles ; *Ipomœa cairica* (L.) Sweet : feuilles, fleurs, tiges. LABIÉES : *Plectranthus forsteri* : feuilles, fleurs. SOLANACÉES : *Solanum seaforthianum* And. : feuilles, fleurs, fruits ; *Solanum lycopersicum* L. : feuilles ; *Solanum nigrum* L. : feuilles, fruits, tiges ; *Capsicum frutescens* L. : feuilles, fruits ; *Nicotiana tabacum* L. : feuilles ; *Duboisia myoporoides* R. Br. : feuilles, fleurs, fruits, tiges ; *Cestrum pseudoquina* Mart. : feuilles, fleurs ; *Petunia* sp. : feuilles, tiges. ACANTHACÉES : *Eranthemum eldorado* : feuilles. RUBIACÉES : *Gardenia aubryi* Vieil. : feuilles, bourgeons ; *Coffea arabica* L. : feuilles, fruits. CUCURBITACÉES : *Citrullus vulgaris* Schrad. : feuilles ; *Sechium edule* Sw. : feuilles. COMPOSÉES : *Tithonia diversifolia* (Hemsl.) A. Gray : feuilles, fleurs.

Liste des espèces végétales ayant provoqué plus de 84 0/0 de mortalité chez les larves de *Culex fatigans* en 48 heures à la concentration de 0,5 0/00.

AMARYLLIDACÉES : *Fourcroya gigantea* Vent. : racines. NYCTAGINACÉES : *Bougainvillea spectabilis* Willd. : feuilles, fleurs. ANONACÉES : *Anona muricata* L. : graines. CUNONIACÉES : *Geissois pruinosa* Br. et Gris : feuilles, fleurs, graines. ROSACÉES : *Persica vulgaris* L. : feuilles. PAPILIONACÉES : *Mundulea suberosa* Benth. : écorce ; *Derris elliptica* Benth. : racines ; *Derris trifoliata* (Lour.) Taub. : racines ; *Tephrosia purpurea* (L.) Pers. : racines. GÉRANIACÉES : *Tropæolum majus* L. : feuilles. TILIACÉES : *Triumfetta procumbens* Forster : feuilles. MALVACÉES : *Malvastrum tricuspidatum* A. Gray : feuilles, fleurs. STERCULIACÉES : *Dombeya natalensis* : feuilles, fleurs, fruits. PASSIFLORACÉES : *Passiflora laurifolia* L. : feuilles. APOCYNACÉES : *Ochrosia oppositifolia* K. Schum. : feuilles, fleurs ; *Alyxia rubricaulis* Baillon : feuilles, fleurs, tige ; *Ervatamia orientalis* (R. Br.) : feuilles, fleurs. CONVULVULACÉES : *Ipomœa cairica* (L.) Sweet. : feuilles, fleurs, tige. SOLANACÉES : *Solanum seaforthianum* And. : feuilles, fleurs, fruits ; *Solanum nigrum* L. : feuilles, fruits, tige ; *Cestrum pseudoquina* Martius : feuilles, fleurs ; *Petunia* sp. : feuilles, tiges.

\*  
\* \*

Les propriétés insecticides d'un certain nombre de plantes : *Anona muricata*, *Derris elliptica*, *Mundulea suberosa*, *Tephrosia purpurea*, *Nicotiana tabacum*., étaient déjà connues.

Il serait intéressant d'étendre ces essais à des espèces végétales qui n'ont encore jamais été étudiées de ce point de vue, notamment à un nombre aussi élevé que possible de plantes strictement néo-calédoniennes. La collaboration d'un botaniste spécialiste de cette flore endémique serait nécessaire pour la réalisation de ce projet.

### RÉSUMÉ

Des recherches préliminaires sur les propriétés insecticides des plantes néo-calédoniennes nous ont amenés à expérimenter 300 espèces botaniques appartenant à 106 familles comme larvicides vis-à-vis du moustique commun *Culex pipiens fatigans* (Wied.).

Les végétaux séchés et pulvérisés ont été utilisés aux concentrations de 0,2 0/0 et 0,5 0/00, la mortalité étant notée au bout de 6 heures, 24 heures et 48 heures.

Les espèces suivantes nous ont paru posséder l'action larvicide la plus élevée (plus de 84 0/0 de mortalité en 48 heures à 0,5 0/00) :

*Fourcroya gigantea* (Amaryllidacées), *Bougainvillea spectabilis*

(Nyctaginacées), *Anona muricata* (Anonacées), *Geissois pruinosa* (Cunoniacées), *Persica vulgaris* (Rosacées), *Mundulea suberosa*, *Derris elliptica*, *D. trifoliata* et *Tephrosia purpurea* (Papilionacées), *Tropæolum majus* (Géraniacées), *Triumfetta procumbens* (Tiliacées), *Malvastrum tricuspidatum* (Malvacées), *Dombeya natalensis* (Sterculiacées), *Passiflora laurifolia* (Passifloracées), *Ochrosia oppositifolia*, *Ervatamia orientalis* et *Alyxia rubricaulis* (Apocynacées), *Ipomœa cairica* (Convolvulacées), *Solanum seaforthianum*, *S. nigrum*, *Cestrum pseudoquina* et *Petunia* sp. (Solanacées).

Office de la Recherche Scientifique et Technique Outre-Mer.  
Institut Français d'Océanie.

#### BIBLIOGRAPHIE

- DEGENER (O.). — Flora hawaiiensis, Honolulu, 1946.  
GUILLAUMIN (A.). — Flore analytique et synoptique de la Nouvelle-Calédonie (Phanérogames). *O. R. S. C.*, Paris, 1948, 369.  
PERROT (E.). — Matières premières usuelles du règne végétal. Masson, Paris, 1944, I-II, 2344.  
PETELOT (A.). — Les plantes médicinales du Cambodge, du Laos et du Vietnam. *Arch. Recherches agro. Cambodge, Laos et Vietnam*, Saigon, 1952, 14, 408.  
PLAGNOL (H.) et MARTIN (P.). — Rapport annuel 1955. *Institut Pasteur Saigon*, 1956, 67.  
PUTTARUDRIAH (M.) et LAKSHMINARAYANA BHATTA (K.). — A preliminary note on study of Mysore plants as source of insecticides. *Ind. J. Ent.*, 1955, 17, 165-174.  
ROARK (R. C.) et KEENAN (G. L.). — Plants reputed to have insecticidal value. Plants found in India. *U. S. D. A. Bureau of Chemistry and Soils*, 1931.  
SARLIN (P.). — Bois et forêts de la Nouvelle-Calédonie. *Centre techn. forest. trop. Nogent*, 1954, 300.  
WORSLEY (R. R.) et LEG. — The insecticidal properties of some South African plants. *Ann. appl. Biol.*, 1940, 21, 650.

#### NOTE SUR LE CANCER A MADAGASCAR A PROPOS D'UNE RÉCENTE MONOGRAPHIE DE L'INSTITUT NATIONAL D'HYGIÈNE

Par P. RADAODY-RALAROSY et E. R. BRYGOO (\*)

Il nous a semblé nécessaire de rappeler l'état de nos connaissances sur le cancer à Madagascar quand ce ne serait que pour éviter de laisser s'accréditer des erreurs importantes comme celles que l'on peut relever dans une récente Monographie de l'Institut National

(\*) Séance du 11 décembre 1957.

d'Hygiène traitant du cancer chez le Noir en Afrique Française (\*). Une annexe de cette publication donne des chiffres sur le cancer à Madagascar. Nous verrons plus loin ce qu'il faut en penser.

A Madagascar au cours d'une première période, médecins et chirurgiens publièrent un certain nombre de cas cliniques démontrant l'importance du problème du cancer et la grande variété des lésions observées. Les auteurs sont nombreux. Nous avons relevé les noms suivants : D'ANELLA, CLOITRE, FONTOYNONT, HUSNOT, MAC-AULIFFE, MONNIER, RAKOTOBÉ, RAZAFIMPANILLO, ROBERT, pour 14 références bibliographiques (1 à 14). Notre liste n'est d'ailleurs probablement pas complète.

A partir de 1936 un Service d'Anatomo-Pathologie et d'Histologie fut organisé à l'Institut Pasteur de Madagascar. Chaque année un rapport rendant compte de l'activité de ce Service est publié dans les Archives Annuelles de l'Institut. Ces résultats permirent des études statistiques. Ils furent exploités dans différentes publications (36 à 45) tandis que des cas cliniques étaient l'objet de publications spéciales (15 à 35).

Ces faits rappelés, il nous est possible de relever les inexactitudes auxquelles nous faisons allusion au début de cette note. Certes les auteurs de la Monographie prennent grand soin (p. 26) de critiquer eux-même leurs résultats et de faire des réserves sur la valeur de leurs conclusions. Mais ils donnent une bibliographie dont l'importance peut faire illusion. En fait il s'agit d'une liste de publications qui range sous différentes rubriques des titres variés. Cette liste est très incomplète. Ceci pourrait expliquer les autres erreurs de la publication. Cependant, bien que les auteurs citent l'important ouvrage de J.-M. MONTPELLIER et J. MONTPELLIER paru en 1947 traitant du cancer en France d'Outre-Mer, ils ne semblent pas l'avoir utilisé. Cet ouvrage contient pourtant l'essentiel des documents et une très importante bibliographie, l'ensemble fut négligé.

Nous désirons attirer l'attention sur les points suivants :

1<sup>o</sup> Il est anormal de faire table rase (p. 103) de tout ce qui a été fait à Madagascar avant 1954. Si les auteurs ne voulaient pas tenir compte des publications traitant de cas isolés, ils auraient au moins dû signaler l'existence d'une publication régulière donnant depuis 1936 des résultats d'examens histologiques pour Madagascar ainsi que les premières utilisations statistiques. Ceci est d'autant plus grave que la Monographie fait état pour l'Afrique de « documents fournis régulièrement depuis 1940 » (p. 40).

2<sup>o</sup> Le contrôle histologique auquel il est fait allusion page 105

(\*) *Le cancer chez le Noir en Afrique française*, Monographie de l'Institut National d'Hygiène, n<sup>o</sup> 12, Paris, 1957.

est sans doute celui que nous avons nous-même pratiqué à l'Institut Pasteur de Madagascar. A notre connaissance, cet établissement est en effet le seul organisme effectuant des examens histologiques et centralisant les résultats d'anatomo-pathologie pour l'île. Les chiffres sont éloquentes : selon la Monographie, il y aurait eu 275 contrôles histologiques, nous relevons dans nos Archives pour 1954 et 1955, 278 tumeurs malignes diagnostiquées chez des Malgaches. En ignorant ainsi les publications où se trouvent développés les résultats des examens histologiques, les auteurs négligèrent une source de renseignements qui leur aurait permis d'éviter des inexactitudes.

a) Le tableau A de la page 102 désigne les tumeurs malignes du foie sans préciser s'il s'agit de tumeur primitive ou de tumeur secondaire alors que les chiffres sont repris (p. 103) comme s'il s'agissait de cancer primitif du foie. Or si 5 cancers du foie, chez des Malgaches, furent contrôlés histologiquement par nous en 1954 et 1955, aucun n'était un épithélioma primitif. Ceci est parfaitement précisé dans nos Archives pour 1955, page 81. Le contrôle histologique a donc porté sur 5 des 19 cas retenus par les auteurs. Puisque pour les 5 cas contrôlés il s'agissait de tumeur secondaire, il serait paradoxal d'en déduire que les 14 autres cas étaient des cancers primitifs. Nous nous demandons quelle valeur on peut accorder à des statistiques établies de la sorte.

b) Une grave erreur de présentation consiste dans le fait de ne pas préciser que Tananarive étant le seul centre organisé pour la lutte contre le cancer, il est normal d'y observer une concentration considérable des cas de tumeurs malignes. Nous avons insisté sur ce point dans nos Archives pour 1955, page 75.

3° Nous ne pouvons souscrire à l'affirmation des auteurs (p. 105) : « les statistiques faites à Madagascar portent sur un nombre d'observations beaucoup plus faible qu'en Afrique Continentale ». En effet la population de l'Afrique Occidentale Française est donnée comme dépassant 18.500.000 habitants et celle de Madagascar est inférieure à 5.000.000 d'habitants. Or il n'y eut pour l'Afrique Occidentale Française en 1954 et 1955 que 649 contrôles histologiques de tumeurs malignes (tableau 45 et 45 bis, p. 96-97) alors que pendant la même période nous avons contrôlé 278 tumeurs malignes chez des Malgaches.

Cette courte note n'a pas pour but de présenter un travail d'ensemble sur le cancer à Madagascar, elle tend seulement à relever des erreurs publiées sur ce sujet. Nous sommes certes d'accord avec les auteurs de la Monographie de l'Institut National d'Hygiène sur la nécessité d'étendre le champ des recherches. Mais encore convient-il de ne pas négliger systématiquement tout ce qui a déjà pu être fait dans ce domaine. Nous continuons la collecte d'un important matériel d'étude ; nous nous réservons de revenir ultérieurement sur ce sujet.

Mais nous pouvons rappeler les conclusions que l'un de nous tirait, dès 1949, de l'examen de 1.085 tumeurs (45) :

- aucune race n'est épargnée ;
- toutes les variétés de tumeurs se rencontrent — même les plus rares — surtout dans la race Hova ;
- il n'y a pas de tumeur particulière à Madagascar ;
- le sexe ne paraît pas apporter de variation ;
- l'âge du cancer à Madagascar est abaissé, comparé à celui du cancer en Europe.

#### BIBLIOGRAPHIE DES PUBLICATIONS SUR LE CANCER A MADAGASCAR

##### I. — Publications antérieures à 1936.

1. D'ANELLA (M.). — Note à propos de deux tumeurs de l'œil. S. S. M. M., 2 mai 1933. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1933, 26, 1115-1116.
2. CLOITRE (M.). — Note sur les tumeurs de l'œil chez les indigènes de Madagascar. *Bull. Soc. Sc. médic. Madagascar*, 4 juillet 1933. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1933, 26, 1124-1127.
3. FONTOYNONT (M.). — Épithélioma de la langue. *Bull. Soc. Sc. médic. Madagascar*, 1911, 4, 68-69.
4. FONTOYNONT (M.). — Épithélioma monstrueux des lèvres. *Bull. Soc. Sc. médic. Madagascar*, 1912, 5, 25.
5. FONTOYNONT (M.). — Énorme épithélioma du cuir chevelu. *Bull. Soc. Sc. médic. Madagascar*, 9 décembre 1915, 13 et 9 mars 1916, 18-19.
6. FONTOYNONT (M.). — Gros fibrosarcome de la région deltoïdienne droite, 1 kg. 500. *Bull. Soc. Sc. médic. Madagascar*, 11 mai 1916, 23.
7. FONTOYNONT (M.). — Tumeur face antérieure de l'estomac. *Bull. Soc. Sc. médic. Madagascar*, 10 août 1916, 34.
8. FONTOYNONT (M.). — Cancer encéphaloïde du rein. *Bull. Soc. Sc. médic. Madagascar*, 12 octobre 1916, 43.
9. FONTOYNONT (M.) et MACAULIFFE. — Hystérectomie totale d'un utérus cancéreux. *Bull. Soc. Sc. médic. Madagascar*, 1916, 11, 34.
10. FONTOYNONT (M.) et RAZAFIMPANILLO. — Gros épithélioma de la vulve. *Bull. Soc. Sc. médic. Madagascar*, 1912, 6, 25.
11. FONTOYNONT (M.) et ROBERT. — Volumineux branchiome du cou. *Bull. Soc. Sc. médic. Madagascar*, 1909, 1, 58-60.
12. HUSNOT (M.). — Examen anatomo-pathologique d'un branchiome. *Bull. Soc. Sc. médic. Madagascar*, 9 décembre 1909, 62-63.
13. MONNIER et FONTOYNONT (M.). — Volumineux ostéo-sarcome de la paroi thoracique gauche. *Bull. Soc. Sc. médic. Madagascar*, 11 novembre 1909, 60.
14. RAKOTOBE. — Énorme tumeur abdominale, vraisemblablement d'origine rénale, chez un jeune homme de 20 ans. *Bull. Soc. Sc. médic. Madagascar*, 1911, 4, 56.

## II. — Publications postérieures à 1936.

## a) Cas cliniques.

15. CLOITRE (M.). — Note à propos d'une tumeur de l'ovaire observée chez une fille malgache de 22 ans. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1937, **30**, 433-434.
16. CREUN, NATALI et RAKOTOARIMANANA. — Lymphosarcome chez un enfant malgache. *Bull. Soc. Sc. médic. Madagascar*, 31 mars 1942, 52.
17. FUS, SOHIER et RANDRIANANJA. — Un cas de dysembryome sacro-coccygien. *Bull. Soc. Sc. médic. Madagascar*, 1<sup>er</sup> juillet 1941, 23.
18. LE GAC (P.), ESPIAN (M.) et MOUSTARDIER (G.). — Ostéo-sarcome du maxillaire inférieur chez un Malgache. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1937, **30**, 238-239.
19. MOUSTARDIER (G.). — A propos de deux cas de cancer du sein chez l'homme observés chez des indigènes à Madagascar. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1937, **30**, 884-889.
20. MOUSTARDIER (G.). — Tumeur mélanique maligne du pied chez un Malgache. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1938, **31**, 504-507.
21. MOUSTARDIER (G.). — Remarques anatomo-cliniques et considérations pathogéniques sur deux cas de cancer du sein chez l'homme, observés chez des indigènes de Madagascar. *Bull. Ass. Fr. p. l'étude du cancer*, 1938, **27**, 226.
22. MOUSTARDIER (G.) et ROBERT (J.). — Nævo-carcinome du pied chez un Malgache. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1937, **30**, 113-119.
23. NEEL et JOURNE. — Un cas de leucémie lymphoïde à l'évolution aiguë. *Bull. Soc. Sc. médic. Madagascar*, 5 octobre 1948, 43.
24. PAYET et RABARY. — Sarcomes cutanés. *Bull. Soc. Sc. médic. Madagascar*, 30 juin 1942, 60.
25. PAYET et RAKOTONDRA TREMA. — Un cas de leucémie aiguë. *Bull. Soc. Sc. médic. Madagascar*, 27 mai 1941, 19.
26. RABOISSON (J. P.). — A propos d'un cancer du testicule chez un Malgache. *Méd. trop.*, 1944, **4**, 300-304.
27. RADAODY-RALAROSY (P.). — Douze cas de blastomycose diagnostiqués histologiquement. *Arch. Inst. Pasteur de Tananarive*, 1939, 42.
28. RADAODY-RALAROSY (P.). — Recherches histologiques sur les épithéliomas malpighiens du col utérin traités par un venin de crapaud Bufox. *Arch. Inst. Pasteur de Tananarive*, 1939, 41.
29. RADAODY-RALAROSY (P.) et RAVALITERA (F.). — Sur un cas d'épithélioma du sein chez un Malgache. *Bull. (S. M. C.) médic. malgache*, 1941, **17**, 93-96.
30. SANNER (L.). — Sur un cas de volumineuse tumeur cérébrale du lobe frontal gauche, associée à une cavité pseudo-porencéphalique de l'hémisphère droit chez un Malgache. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1938, **31**, 315-318.
31. SOHIER, FUS et RAJAABELISON. — Tumeur à myéloplaxes du cubitus. *Bull. Soc. Sc. médic. Madagascar*, 1<sup>er</sup> septembre 1942, 66.
32. SOHIER, FUS et RANDRIANANJA. — Cancer du col et grossesse. *Bull. Soc. Sc. médic. Madagascar*, 1<sup>er</sup> septembre 1942, 67.
33. SOHIER et RADAODY-RALAROSY (P.). — Une tumeur rare de la fesse : Rhabdomyome. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1940, **33**, 134.

34. SOHIER et RADAODY-RALAROSY (P.). — Épithélioma de la conjonctive sur une cicatrice de brûlure par particule métallique. *Bull. Soc. Sc. médic. Madagascar*, 1<sup>er</sup> avril 1941, 12.
35. SOHIER et RAJAABELISON. — Lymphosarcome. *Bull. Soc. Sc. médic. Madagascar*, 28 janvier 1941, 3.

b) *Considérations générales.*

36. FUS (J.). — Les possibilités de traitement des cancers en milieu indigène. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1938, 31, 444-446.
37. MOUSTARDIER (G.). — Contribution à l'étude du cancer dans la race malgache. *Ann. de Méd. et de Pharm. coloniales*, 1938, 36, 5-20.
38. MOUSTARDIER (G.). — Sur la fréquence et les modalités du cancer à Madagascar. *Bull. Ass. Fr. p. l'étude du cancer*, 1938, 27, 24.
39. RADAODY-RALAROSY (P.). — Tumeurs examinées à l'Institut Pasteur de Tananarive en 1939. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1940, 33, 215-218.
40. RADAODY-RALAROSY (P.). — L'âge du cancer chez le Malgache. *Bull. (S. M. C.)-médic. malgache*, 1941, 17, 70-73.
41. RADAODY-RALAROSY (P.). — Des tumeurs des organes génito-urinaires observées chez les Malgaches (102 cas). *Bull. (S. M. C.) médic. malgache*, 1941, 18, 94-101.
42. RADAODY-RALAROSY (P.). — Sur les tumeurs de l'appareil digestif observées chez les Malgaches, leur rareté (25 cas). *Bull. (S. M. C.) médic. malgache*, 1942, 18, 2-8.
43. RADAODY-RALAROSY (P.). — Sur 952 tumeurs examinées à l'Institut Pasteur de Tananarive de 1938 à 1948. *Arch. Inst. Pasteur de Tananarive*, 1948, 41-44.
44. RADAODY-RALAROSY (P.). — Sur 110 tumeurs du sein examinées à l'Institut Pasteur de Tananarive. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1949, 42, 415-424 et *Arch. Inst. Pasteur de Tananarive*, 1949, 34-42.
45. RADAODY-RALAROSY (P.). — L'incidence du cancer suivant les races à Madagascar. Résumé d'une communication à l'Académie Malgache in *Bull. Acad. malgache*, 1949-1950, 29, 43-44.

c) *Périodiques.*

Depuis 1936, les *Archives de l'Institut Pasteur de Madagascar* publient chaque année un rapport sur l'activité du Laboratoire d'Histologie et d'Anatomie Pathologique.

*Institut Pasteur de Madagascar*  
(Directeur : J. COURDURIER.)

DISCUSSION

Avant sa publication, la note de MM. P. RADAODY-RALAROSY et E. R. BRYGOO avait été transmise à M. le docteur DENOIX, Chef des Services Techniques et de la Section du Cancer à l'Institut National d'Hygiène, auteur principal de la Monographie à laquelle cette note fait allusion. M. le docteur DENOIX nous a envoyé la réponse suivante que nous publions bien volontiers.

La note présentée le 11 décembre 1957 à la Société de Pathologie Exotique par MM. les docteurs RADAODY-RALAROSY et BRYGOO met en cause la Monographie de l'Institut National d'Hygiène n° 12, concernant le cancer chez le Noir d'Afrique.

Il semble qu'il y ait eu, de la part des auteurs précités, une erreur d'interprétation de l'esprit dans lequel cette Monographie avait été préparée.

La Monographie que l'Institut d'Hygiène a publiée, en collaboration avec le Ministère de la France d'Outre-Mer, avait pour sujet essentiel le cancer chez le Noir d'Afrique. Sa documentation est basée entièrement et uniquement sur les documents collectés par les membres du Corps de Santé de la France d'Outre-Mer. Volontairement, aucun autre document chiffré, aucune publication antérieure ou contemporaine n'a été utilisé, nous avons tenu à nous servir d'une documentation qui était statistiquement valable, car elle provenait de l'ensemble de la population. Comme nous l'indiquions d'ailleurs dans notre travail, nous sommes conscients du fait que cette statistique ne reflète pas la réalité quant au total des cas existant vraisemblablement, par contre, son mode de collecte peut permettre de penser qu'elle représente une image assez voisine de ce que doit être la répartition des cas selon la localisation.

Depuis 1946, la collaboration de l'Institut d'Hygiène et du Ministère de la France d'Outre-Mer permettait la collecte, chaque année, de l'ensemble des bordereaux établis par toutes les formations militaires. Ce processus a été étendu à Madagascar beaucoup plus récemment. Tout en précisant (voir p. 3, 19 et 103) que notre travail s'adresse à l'Afrique Noire et que Madagascar n'a rien de commun avec ces territoires, nous avons cependant cru devoir publier en « annexe » les documents relatifs à Madagascar, qui ont été collectés et transmis selon une technique semblable à celle utilisée pour l'Afrique Noire, en témoignage de remerciement pour le Corps de Santé de la France d'Outre-Mer et en reconnaissance de l'effort que représente pour lui cette collecte.

Pour les mêmes raisons, la bibliographie est essentiellement centrée sur le Noir et n'a pas développé les travaux concernant la documentation sur Madagascar puisque nous avons délibérément considéré la partie de la Monographie concernant ce Territoire comme une annexe.

Notre bibliographie n'a nullement cherché à être exhaustive, mais plutôt à compléter celle qui existait déjà, de façon à ne pas faire, autant que possible, double emploi avec les travaux déjà publiés. Une note placée en tête de cette dernière le précise (voir p. 127).

Nous n'avons pas utilisé les documents parus dans l'ouvrage de J.-M. MONTPELLIER et J. MONTPELLIER, puisque, de propos délibéré,

nous ne nous sommes servi que de cas enregistrés par le Corps de Santé.

Il est toujours dangereux d'utiliser les séries publiées par les laboratoires d'anatomie pathologique qui donnent une idée artificielle de la répartition des cancers, puisqu'il ne s'agit que des cas ayant fait l'objet de biopsies ; il est une règle en statistique cancérologique qui est de ne jamais utiliser une telle documentation lorsque l'on cherche à se faire une idée sur la fréquence des cancers ; c'est la raison pour laquelle nous avons volontairement laissé de côté toute la documentation provenant d'une telle source.

D. DENOIX.

### CONTRIBUTION AFRICAINE A L'ÉTUDE DE CERTAINES HYPER-GAMMA-GLOBULINÉMIES HUMAINES

Par J. BERGOT, G. CHARMOT, P. RAVISSE, R. REYNAUD, R. VARGUES (\*)

#### DÉLIMITATION DU SUJET

Les méthodes d'étude des protéines sériques permettent à des chercheurs de plus en plus nombreux de pouvoir observer des anomalies très importantes dans l'équilibre protéinique du sérum de certains malades. Laissant de côté les hypo-albuminémies, les hyper-alpha et hyper-bêta-globulinémies, nous n'envisagerons dans cette étude que les seules hyper-gamma-globulinémies considérables, dans lesquelles le taux des gamma-globulines est voisin de 50 o/o du total des protéines sériques. En outre, nous excluons parmi ces hyper-gamma-globulinémies celles qui procèdent d'une étiologie sûre (cirrhoses, maladies de Kahler, parasitoses) pour ne retenir que les cas d'hyper-gamma-globulinémies apparemment « essentielles » ou « primitives ». Ces cas englobent des états nosologiques très proches les uns des autres et encore mal définis tels que magroglobulinémie de Waldenström, dysprotéinémie hémorragipare, cryo-globulinémie et hyper-gamma-euglobulinémie.

#### DOCUMENTS UTILISÉS

Notre but est de montrer que la pathologie africaine peut apporter une contribution intéressante aux problèmes que posent les hyper-gamma-globulinémies essentielles. Nous utiliserons d'une part des observations publiées en Europe ou en Amérique et par-

(\*) Séance du 12 février 1958.

ticulièrement les cas dont nous avons pu avoir une connaissance bibliographique assez complète. D'autre part, nous utiliserons nos propres observations recueillies en Afrique.

Dans le tableau suivant, nous mettons en parallèle les renseignements fournis dans 12 observations européennes avec ceux fournis par 10 de nos malades.

|                         | Sexe | Age | Hépatomégalie | Splénomégalie | Hyperprotéinémie | Hyper-gamma-globulinémie | Cryo-globulinémie | Gamma-euglobulinémie | Macro-globulinémie | Cryo-hémagglutination | Anémie | Lymphocytose médullaire | Chronicité | Étiologie |
|-------------------------|------|-----|---------------|---------------|------------------|--------------------------|-------------------|----------------------|--------------------|-----------------------|--------|-------------------------|------------|-----------|
| LAYANI (1) . . .        | M    | 65  | —             | —             | +                | +                        | +                 | +                    | +                  | +                     | +      | +                       | +          | o         |
| CREYSEL 21 (2) . .      | M    | 50  | +             | —             | +                | +                        | +                 | +                    | +                  | +                     | +      | +                       | +          | o         |
| CREYSEL 12 (2) . .      | F    | 60  | —             | —             | +                | +                        | +                 | +                    | +                  | +                     | +      | +                       | +          | o         |
| OLMER 2 (3) . . .       | M    | 65  | —             | +             | +                | +                        | +                 | +                    | +                  | +                     | +      | +                       | +          | o         |
| OLMER 3 (3) . . .       | M    | 60  | —             | —             | +                | +                        | +                 | +                    | +                  | +                     | +      | +                       | +          | o         |
| MAX LÉVY (4) . . .      | F    | 73  | —             | —             | +                | +                        | +                 | +                    | +                  | +                     | +      | +                       | +          | o         |
| CATTAN SEL. (5) . .     | F    | 56  | +             | +             | +                | +                        | +                 | +                    | +                  | +                     | +      | +                       | +          | o         |
| CATTAN LEB (5) . .      | F    | 30  | +             | +             | +                | +                        | +                 | +                    | +                  | —                     | +      | +                       | +          | o         |
| CHATAIGNON (6) . .      | F    | 68  | +             | +             | +                | +                        | +                 | +                    | +                  | +                     | +      | +                       | +          | o         |
| KRATOCHVIL (7) . .      | M    | —   | +             | +             | +                | +                        | +                 | +                    | +                  | +                     | +      | +                       | +          | o         |
| KAY (8) . . . . .       | F    | 60  | +             | +             | +                | +                        | +                 | +                    | +                  | +                     | +      | +                       | +          | o         |
| JIM (9) . . . . .       | F    | 79  | +             | +             | +                | +                        | +                 | +                    | +                  | +                     | +      | +                       | +          | o         |
| <i>Nos malades (10)</i> |      |     |               |               |                  |                          |                   |                      |                    |                       |        |                         |            |           |
| Obs. n° 29 . . . .      | F    | 35  | —             | +             | —                | +                        | +                 | +                    | +                  | +                     | +      | +                       | +          | o         |
| Obs. n° 37 . . . .      | M    | 25  | —             | +             | +                | +                        | +                 | +                    | +                  | +                     | +      | +                       | +          | o         |
| Obs. n° 100 . . . .     | M    | 25  | +             | +             | +                | +                        | +                 | +                    | +                  | +                     | +      | +                       | +          | o         |
| Obs. n° 67 . . . .      | F    | 50  | +             | +             | +                | +                        | +                 | +                    | +                  | +                     | +      | +                       | +          | o         |
| Obs. n° 20 . . . .      | F    | 35  | +             | +             | +                | +                        | +                 | +                    | +                  | +                     | +      | +                       | +          | o         |
| Obs. n° 15 . . . .      | F    | 24  | +             | +             | —                | +                        | +                 | +                    | +                  | +                     | +      | +                       | +          | o         |
| Obs. n° 38 . . . .      | F    | 40  | +             | +             | +                | +                        | +                 | +                    | +                  | +                     | +      | +                       | +          | o         |
| Obs. n° 61 . . . .      | M    | 40  | —             | +             | +                | +                        | +                 | +                    | +                  | +                     | +      | +                       | +          | o         |
| Obs. n° 46 . . . .      | F    | 50  | —             | +             | —                | +                        | +                 | +                    | +                  | +                     | —      | +                       | +          | o         |
| Obs. n° 100 . . . .     | F    | 18  | +             | +             | +                | +                        | +                 | +                    | +                  | +                     | +      | +                       | +          | o         |

Les malades européens sont ceux de LAYANI (1), de GREYSEL (2), d'OLMER (3), de MAX LÉVY (4), de CATTAN (5), de CHATAIGNON (6), de KRATOCHVIL (7), de KAY (8) et de JIM (9). Parmi les cas décrits par ces auteurs, nous avons choisi les malades se rapprochant le plus des nôtres, cliniquement et biologiquement. La richesse des bibliothèques dont nous disposons ne nous a pas toujours permis de retrouver l'histoire clinique complète de chacun de ces cas.

Nos malades africains font l'objet d'une étude clinique et biologique détaillée qui sera publiée sous peu (10).

A l'aide de ces documents, nous allons comparer malades européens et malades africains, montrer les grandes analogies exis-

tant entre les deux groupes de malades. Ces analogies reposent sur l'étude des données objectives qui feront l'objet de la première partie de notre exposé. Dans une deuxième partie, nous aborderons les problèmes spéculatifs posés par les hyper-gamma-globulinémies essentielles en faisant ressortir que la richesse pathologique africaine semble permettre de mieux aborder la solution des problèmes posés.

## PREMIÈRE PARTIE. — Les données objectives.

### A. — CARACTÈRES DES SÉRUMS ET PLASMAS DES MALADES AFRICAINS ET EUROPÉENS

Dans une pareille étude, les observations de laboratoire priment sur les observations cliniques, car, bien souvent, l'anomalie sérique est une découverte fortuite du laboratoire. Il convient donc d'étudier d'abord les propriétés des sérums afin de rechercher si les sérums africains peuvent être assimilés aux sérums européens.

Il n'existe pas, croyons-nous, de sérums plus intéressants à étudier que ces sérums hyper-gamma-globuliniques en raison des multiples observations qui peuvent être faites sur chaque sérum en particulier.

1° La *protéïnémie totale* est généralement très élevée, au-dessus de 80 g. et dépassant parfois 100 g. par litre.

2° Le *tracé électrophorétique* est à la base de l'originalité des propriétés sériques. Le taux des gamma-globulines est voisin de 50 o/o en chiffres relatifs et dépasse 40 g. en chiffres absolus. L'albuminémie est variable mais généralement abaissée. Les autres fractions globuliniques sont normales et en particulier le taux des lipo-globulines est normal.

3° Les *euglobulines* (plus précisément gamma-euglobulines) sont augmentées. Cette fraction globulinique est généralement recherchée par la « réaction à l'eau distillée ». A cette réaction de Sia; nous préférons le test de Sándor ou fiche réticulo-endothéliale (11) qui fournit des données quantitatives précises en fonction du pH de la réaction. Chez nos propres malades, le taux des gamma-euglobulines (globulines précipitées à pH 7,4) est de l'ordre de 10 g. par litre (dans les mêmes conditions un sérum normal fournit un précipité de 0 g. 5 par litre au maximum).

4° Les *réactions dites non spécifiques* sont toujours très perturbées. La vitesse de sédimentation est très accélérée, le test de Gaté (formol-gélification) toujours positif, les réactions de Mac

Lagan, de Hanger, de Gros donnent des chiffres très augmentés. Ces résultats sont en rapport étroit avec le taux élevé des gamma-euglobulines (12).

5° L'*ultracentrifugation* des sérums, quand elle a été pratiquée, donne souvent des diagrammes caractérisés par un composant de densité élevée. Les constantes de sédimentation varient d'un auteur à l'autre. Ne possédant pas encore tous les résultats d'ultracentrifugation de nos sérums nous ne discuterons pas ce point ; cependant, nous ne saurions affirmer, sans ultracentrifugation, que nos gamma-euglobulines sont des macro-globulines.

6° Le *froid et la chaleur* agissent sur l'état physique des sérums. Maintenus aux environs de 0°, ces sérums se troublent, puis un précipité plus ou moins dense se rassemble au fond du tube. On lui donne le nom de « cryo-globulines ». Dans quelques cas, la cryoglobulinémie se manifeste par une augmentation de la viscosité des sérums pouvant aller jusqu'à la gélification. Ces mêmes sérums coagulent rapidement au bain-marie à 56° (pyrogélification).

7° La *cryo-héماغglutination* est une propriété très générale de ces sérums. L'ayant recherchée systématiquement, nous l'avons facilement mise en évidence à des taux très significatifs. Les auteurs européens n'ont généralement pas fait le rapprochement entre la cryo-agglutination et la cryo-précipitation estimant sans doute que le premier phénomène est de nature immuno-hématologique (auto-agglutinine) et le second de nature physique. Nous pensons que ces deux phénomènes sont sous la dépendance de la présence dans ces sérums de gamma-euglobulines peu solubles (13) et que la cryo agglutination n'est pas due à des substances immunologiques (14).

8° Le *pouvoir anti-complémentaire* de nos sérums est marqué et perturbe les réactions sérologiques de routine (B. W.). Ce pouvoir anti-complémentaire entraîne un abaissement du taux de complément ; si la technique de dosage du complément est défectueuse, le pouvoir anti-complémentaire peut masquer toute activité complémentaire et laisser croire à une disparition totale du complément (14).

9° Les *propriétés coagulantes des plasmas* sont parfois anormales. Notre attention a été surtout retenue par le test de tolérance à l'héparine : si les plasmas sont recueillis par décantation des sangs oxalatés à 37°, les temps observés dans le test sont normaux ; si les plasmas sont recueillis par décantation du sang à température plus basse, les temps observés sont allongés ; ces artefacts techniques sont encore sous la dépendance des gamma-euglobulines peu solubles (15).

Tel est le tableau d'ensemble qui résume les propriétés des sérums hyper-gamma-globuliniques envisagés ici. Certes, il existe dans les documents qui servent à notre étude des différences. Ou bien les investigations sont incomplètes, telle ou telle des propriétés énumérées n'a pas été recherchée. Ou bien les techniques mêmes de recherche sont différentes et nous savons combien il est facile d'obtenir des « artefacts » techniques avec des sérums aussi instables. Mais surtout l'optique des auteurs est différente : l'un n'envisage que la cryo-globulinémie, l'autre ne recherche que la macroglobulinémie et tel autre enfin ne s'intéresse qu'à l'euglobulinémie.

Notre expérience nous permet d'affirmer que ces diverses propriétés forment un tout et que chacune n'est que le reflet de la présence de gamma-globuline peu soluble (16), c'est-à-dire de gamma-euglobulines de Sandor (17).

## B. — CARACTÈRES CLINIQUES ET EXAMENS PARA-CLINIQUES

Nous envisagerons dans ce chapitre les caractères cliniques et para-cliniques qui accompagnent le syndrome humoral en soulignant les différences et les analogies existant entre les cas africains et les cas européens.

Les seules différences objectives se rapportent à la *fréquence des cas* et à l'*âge des malades*.

En Europe, les cas sont rares alors que les chercheurs intéressés par ces études sont nombreux. Chaque cas est donc publié *in extenso*. En Afrique, l'observation de tels sérums est fréquente et seule la rareté des chercheurs explique la pauvreté de la littérature médicale sur ce sujet. Nos dix cas ont été isolés lors d'une enquête systématique effectuée sur 3.000 sérums « tout venant », sérums provenant des dispensaires de Brazzaville. En Afrique du Nord, les cas sont presque aussi nombreux qu'en Afrique Centrale; SANDOR, collaborant avec une équipe de cliniciens parisiens vient de décrire trois cas d'hyper-gamma-euglobulinémie avec macroglobulinémie chez trois travailleurs algériens (17).

La seconde différence tient à l'âge des malades. Les cas européens concernent des sujets âgés tandis que nos malades sont jeunes.

Ces différences étant établies, la suite de notre enquête va démontrer que l'identité des observations sérologiques est rejointe par l'identité des examens cliniques et paracliniques.

Il s'agit presque toujours d'une découverte fortuite; aucun signe clinique ne peut faire suspecter l'anomalie sérique; dans quelques

cas le sujet est « bien portant » et poursuit ses occupations journalières (cas de KRATOCHVÍL et notre cas n° 15).

Les *signes généraux* consistent en une déficience de l'état général.

Les *signes fonctionnels* sont avant tout de l'asthénie. Dans quelques cas un syndrome hémorragique net ; le plus souvent ce syndrome est discret (épistaxis, gingivorragies).

Les *signes physiques* sont du purpura sur lequel les auteurs insistent à la suite des travaux de WALDENSTRÖM. Il est loin d'être constant. Nous n'avons pas observé ce symptôme sur la peau noire de nos malades. L'hépatosplénomégalie retient davantage l'attention ; aussi bien en Europe qu'en Afrique, la rate atteint quelquefois une taille monstrueuse. Cependant ce signe est inconstant en intensité ; en Afrique, il est tellement banal que nous pouvons dire qu'il n'existe aucune corrélation entre la splénomégalie et les réactions globuliniques du sérum.

Les *examens paracliniques* le plus fréquemment cités sont les suivants :

Le *fond d'œil* est souvent remanié, présente des hémorragies ou des lésions pouvant être interprétées comme des stigmates d'hémorragies antérieures.

La *moelle osseuse* montre généralement une réaction lymphocytaire accompagnée de plasmocytose modérée. L'examen radiologique des os du crâne révèle parfois des images lacunaires.

L'*anémie* est quasi constante, c'est une anémie d'intensité moyenne (de l'ordre de 3.000.000 de G. R.).

Tels sont, rapidement résumés, les signes cliniques qui accompagnent l'hyper-gamma-globulinémie « essentielle ». Aucun de ces signes n'est pathognomonique et c'est en vain qu'on essaierait de dégager un syndrome : en effet tous ces signes se retrouvent dans d'autres affections (maladies du sang, cirrhoses, parasitoses).

L'*évolution* est caractérisée par une chronicité et une bénignité qui étonnent compte tenu de l'énorme anomalie sérique. Souvent, l'hyper-gamma-globulinémie persiste sans changement pendant plusieurs années. Durant ce temps, le malade peut présenter divers accidents qu'il est difficile de relier en syndrome humoral. Quand la mort survient, il n'apparaît pas nettement que l'hyper-gamma-globulinémie puisse en être responsable.

### *Conclusions des données objectives.*

La description donnée ci-dessus correspond aux cas que nous avons observés en Afrique. Elle nous semble très valable pour les observations publiées par LAYANI, GREYSSSEL, OLMER, MAX LÉVY,

CATTAN et CHATAIGNON. Bien que notre documentation concernant les cas étrangers soit moins complète, il apparaît que les malades de KRATOCHVIL, de KAY et de JIM sont conformes à notre description.

Le seul signe qui, selon nous, fait de l'ensemble un système pathologique cohérent est la présence de l'hyper-gamma-euglobulinémie. Les auteurs européens ont peu insisté sur l'importance des euglobulines; la richesse pathologique africaine nous permet souvent d'observer le syndrome décrit plus haut auquel manque le signe hyper-gamma-euglobulinique; dans de tels cas, les autres propriétés sériques font défaut (absence de cryo-globulinémie, absence de cryo-agglutination, absence de pouvoir anti-complémentaire, etc.).

## DEUXIÈME PARTIE. — Les problèmes spéculatifs.

Alors que les faits objectifs concordent parfaitement pour que nous soutenions la thèse d'une similitude entre les réactions des organismes africains et européens, nous ne pouvons plus suivre les auteurs européens quand nous abordons les problèmes spéculatifs d'établissement d'un diagnostic, de la recherche d'une étiologie et de la compréhension d'une pathogénie.

### LE PROBLÈME ÉTIOLOGIQUE

Chez nos malades, comme chez les malades européens, il n'existe pas d'étiologie établie nettement: l'hyper-gamma-globulinémie apparaît donc comme « essentielle ». Cependant, la recherche étiologique se pose différemment en Europe et en Afrique.

En *Europe*, les auteurs ne trouvent réellement aucun diagnostic susceptible d'expliquer l'hyper-gamma-globulinémie constatée. Dans un cas, le malade était peut-être tuberculeux (LAYANI). Dans les autres cas il est impossible de rattacher la maladie à une étiologie objective. En outre, l'absence de contexte morbide ne peut éclairer les chercheurs.

En *Afrique*, nous sommes surtout gênés par la multitude des étiologies possibles. Tous nos malades présentent ou ont présenté des parasites intestinaux. L'ankylostomiase retient notre attention en raison des anémies graves qu'elle détermine; cependant cette étiologie doit être rejetée car la majorité des malades ankylostomés n'ont pas l'hyper-gamma-globulinémie considérable relevée dans les cas étudiés ici. Tous nos malades sont paludéens, soumis à des réinoculations fréquentes d'hématozoaires; cependant le contexte pathologique ne nous permet pas non plus d'accepter

cette étiologie. Plusieurs de nos 10 malades présentent des micro-filaires dans le sang (*Wuchereria bancrofti*, *Acanthocheilonema perstans*, *Loa loa*), mais la filariose peut exister, et c'est le cas le plus fréquent, sans hyper-gamma-globulinémie. Aucune étiologie infectieuse ne peut donc être retenue pour nos 10 malades qui restent dans le cadre des hyper-gamma-globulinémies essentielles.

Cependant, cette étiologie infectieuse nous semble très importante. En effet, en Afrique, nous rencontrons des malades en tous points comparables soit à nos 10 cas, soit aux cas européens, à cette seule différence que chez ces malades l'hyper-gamma-globulinémie est « secondaire » à une infection bien déterminée :

a) Le *kala-azar* réalise le tableau bio-clinique décrit dans la première partie de notre exposé. La fiche réticulo-endothéliale des enfants atteints de *kala-azar* est superposable aux fiches des malades étudiés ici. Les réactions spléniques et médullaires sont voisines. Les cas de *kala-azar* doivent donc être intégrés aux cas d'hyper-gamma-globulinémie. L'étiologie est dans cette maladie d'autant plus certaine et plus réellement causale de la lésion sérique que celle-ci s'efface progressivement et complètement sous l'effet du traitement anti-leishmanien.

b) La *trypanosomiase* réalise aussi, surtout en phase lymphatico-sanguine, une hyper-gamma-globulinémie considérable. Dans cette affection cependant, le nombre des hématies ne descend pas au-dessous de 4.000.000 par mètre cube et la taille de la rate est généralement normale. Ces différences signalées, le tableau clinique et biologique est très comparable. On connaît la réaction lymphoplasmocytaire de la moelle des sommeilleux. Nous noterons que nos malades nos 37 et 20, bien que non trypanosomés, présentaient dans leur moelle des cellules de Mott. Comme pour le *kala-azar*, l'hyper-gamma-globulinémie régresse et disparaît sous l'action du traitement.

c) La *lèpre*, sous sa forme lépromateuse avec nombreux bacilles de Hansen, est aussi une cause d'hyper-gamma-globulinémie. L'anomalie sérique disparaît encore après traitement sulfoné.

Par conséquent, bien qu'il existe en Afrique des hyper-gamma-globulinémies essentielles, nous devons insister sur l'importance d'une étiologie infectieuse possible.

#### LE PROBLÈME DES ÉTIOLOGIES SPÉCULATIVES

Nous ne pouvons ranger dans un même chapitre la recherche d'une étiologie contrôlable et les recherches faites pour rattacher les hyper-gamma-globulinémies essentielles à des étiologies moins objectives.

En *Europe*, l'accent a souvent été mis sur la nature tumorale des hyper-gamma-globulinémies essentielles. Dès 1944, WALDENSTRÖM les appelle « myélomatose débutante ».

L'attention des chercheurs européens est retenue aussi par la recherche d'une étiologie hématologique. La parenté avec les gamma-myélomes et avec certaines leucoses, les lésions de la moelle osseuse, l'altération de la rate, les hémorragies et l'anémie sont autant de facteurs qui semblent justifier la recherche d'une telle étiologie.

Dans un cadre plus restreint, on insiste sur le rôle de la rate et on invoque « l'hypersplénisme », notion mal définie qui entraîne toujours une interprétation fortement personnelle.

Reste à citer, pour en terminer avec les hypothèses étiologiques européennes, le rôle de l'allergie, notion qui semble avoir détrôné l'étiologie tuberculo-syphilitique des anciens auteurs. Est-ce pour plus de clarté que l'hyper-gamma-globulinémie essentielle est dite aussi « maladie allergo-hyperergique » ?

En *Afrique*, de toutes autres hypothèses étiologiques viennent à l'esprit. Elles reposent sur des bases écologiques sûres et sur un contexte pathologique fort riche.

Le facteur nutritionnel dans les pays sous-développés exerce une action indéniable sur les réactions organiques. *A priori*, on ne peut l'invoquer pour une anomalie sérique portant justement sur une hyper-protéïnémie. De nombreux travaux ont montré l'importance de l'alimentation (acides aminés en particulier) dans la synthèse des protéines sériques. Or, bien que les études qualitatives soient difficiles et peu nombreuses, on peut admettre que la notion de déséquilibre alimentaire s'applique à nos malades. Or, les gamma-euglobulines et les macro-globulines sont pauvres en certains acides aminés (méthionine en particulier). On ne saurait donc ni admettre d'emblée le facteur nutritionnel, ni le rejeter malgré ses incertitudes. Rapprochons ce facteur écologique africain du fait que la grande majorité des malades européens sont des vieillards ; ces gens se nourrissent souvent très mal.

La pathologie africaine est pour une grande part une pathologie hépatique. Le couple « cellule hépatique, cellule de Küppfer », l'hépaton, intéresse à la fois la synthèse des protéines et leur déversement dans les humeurs. Les cirrhoses sont source d'hyper-gamma-globulinémie ; cependant l'hyper-euglobulinémie associée est assez rare et les troubles lipo-globuliniques sont importants dans la plupart des cirrhoses. Cependant, le contexte africain permet de trouver tous les intermédiaires cliniques et biologiques entre la cirrhose classique et les états d'hyper-gamma-globulinémies qui nous intéressent. Nous retrouvons donc en Afrique les hypothèses

soulevées par CATTAN (5) sans toutefois accepter de dissocier les cirrhoses hyper-gamma-globuliniques des hyper-gamma-globulinémies essentielles.

### LE PROBLÈME PATHOGÉNIQUE

Bien qu'il soit artificiel de dissocier l'étude pathogénique des données étiologiques, nous essayerons, dans ce chapitre, de réunir les arguments pouvant servir à une meilleure compréhension de la réaction hyper-gamma-globulinémique.

1° *Rôle de la cancérisation.* — Nous avons dit que l'hyper-gamma-globulinémie essentielle n'était pas de nature maligne. Cependant, il faut remarquer que certains myélomes s'accompagnent de cryo-globulinémie, d'euglobulinémie et de macro-globulinémie. Comme le souligne CREYSSEL (2), tous les intermédiaires se rencontrent entre le myélome typique et l'hyper-gamma-globulinémie essentielle.

2° *Rôle de l'infection.* — Nous avons déjà insisté sur ce point. Un fait cependant nous semble important, fait souligné seulement dans les travaux de SANDOR (19). Il existe, chez l'animal, la reproduction expérimentale de l'hyper-gamma-globulinémie que nous étudions, avec macro-globulinémie, cryo-globulinémie et euglobulinémie. C'est même le premier cas de macro-globulinémie connue. Il s'agit du cheval hyperimmunisé contre des bactéries injectées par voie intraveineuse. Dès 1938, KABAT a montré que l'anticorps était une « globuline lourde » ; TISELIUS devait montrer qu'il s'agissait d'une gamma-globuline ; SANDOR ajoutait que c'était une euglobuline. Il donnait une description de cette protéine (19). Le sérum de cheval hyperimmunisé contre des bactéries (sérum anti-pneumococcique, anti-méningococcique ou anti-pestueux) présente les mêmes caractéristiques que les sérums humains hyper-gamma-globuliniques (cryo-précipitation, cryo-agglutination, pouvoir anticomplémentaire) (20). L'absence de documents vétérinaires ne nous permet pas de pousser plus loin la comparaison. Un point cependant est à souligner : tous les chevaux, immunisés de façon identique, ne réagissent pas également ; avec certains animaux, bien que le taux des anticorps soit satisfaisant, il n'apparaît pas d'euglobulinémie massive.

Un autre argument expérimental peut être avancé à l'appui de la pathogénie infectieuse : le seul moyen que nous connaissons pour provoquer chez l'animal de laboratoire une hyper-gamma-globulinémie consiste à lui inoculer des parasites, *Plasmodium* ou *Trypanosoma*. Notre expérience nous permet de faire à ce sujet deux observations. Tout d'abord, le choix de l'animal n'est pas

indifférent : avec *P. berghei* le rat fournit une réaction hyper-gamma-globulinique tandis que la souris n'en fournit pas. D'autre part, chez le cobaye, la réponse gamma-globulinique est forte avec *T. equiperdum*, elle est nulle ou presque avec *T. gambiense*. Or, dans tous ces cas les infestations sanguines sont très comparables. Par conséquent le déterminisme de la réponse gamma-globulinique est compliqué puisqu'il fait intervenir à la fois le terrain (espèce animale) et le parasite (espèce parasitaire).

3° *Rôle du terrain*. — L'expérimentation vient de nous montrer que le terrain joue un rôle non négligeable dans la réponse hyper-gamma-globulinique. Par ailleurs nous avons discuté du facteur nutritionnel qui peut favoriser les réactions mésenchymateuses. Nous n'insisterons pas sur le facteur racial car en Afrique Centrale on ne peut dissocier ce facteur du facteur social et du facteur misère. Nous ferons seulement remarquer que le sérum des Africains nouveau-nés est identique à celui des Européens nouveau-nés. En outre, la descendance de nos malades (nous avons étudié les sérums de trois enfants) est normale. Plus important serait peut-être le rôle des altérations endocriniennes (libération du contrôle sur-rénalien), mais il est pratiquement impossible d'aborder aisément le problème.

*En conclusion* de ces considérations pathogéniques, nous voyons qu'en *Europe*, les dysprotéïnémies étant rares, la tendance est de rattacher l'hyper-gamma-globulinémie essentielle à des états voisins bien caractérisés (cancers du sang et de la moelle). En *Afrique*, en raison de la fréquence des dysprotéïnémies, la tendance est de suspecter surtout le facteur infectieux. Il apparaît donc que les états d'hyper-gamma-globulinémie essentielle se trouvent au carrefour de l'infection et de la cancérisation.

### Conclusions.

De cette étude générale sur les hyper-gamma-globulinémies d'apparence essentielle, il ressort que ces états pathologiques se retrouvent aussi bien en Afrique qu'en Europe. L'étude des cas africains est intéressante pour plusieurs raisons :

1° Ces cas sont très nombreux, en peu de temps, il est possible de rassembler un nombre assez important de malades.

2° En Afrique, à côté de ces cas dits « essentiels ou primitifs » sans étiologie actuellement possible, il existe des cas analogues « secondaires » à une infection connue. L'étude de ces hyper-gamma-globulinémies secondaires ne peut que faciliter la compréhension des hyper-gamma-globulinémies essentielles.

3° Enfin, en Afrique, il existe un contexte pathologique tel qu'on peut trouver tous les intermédiaires entre l'état normal et les cas d'hyper-gamma-globulinémie considérable. En Afrique, aussi on peut observer des syndromes cliniques voisins de ceux que nous avons décrits, mais non accompagnés du syndrome biologique.

Pour ces diverses raisons, nous pensons que la contribution africaine à l'étude des hyper-gamma-globulinémies ne peut être négligée (\*).

*Institut Pasteur  
et Hôpital Général de Brazzaville.*

#### BIBLIOGRAPHIE

- (1) LAYANI (F.), ASCHKÉNASY (A.) et BENGUI (A.). — Macroglobulinémie avec lésions du squelette. *Presse Méd.*, 1955, **63**, 44.
- (2) CREYSEL et coll. — Etude biochimique du myélome multiple et des dysprotéïnémies malignes. *Rev. Lyon. Méd.*, 1956, n° 4, 128.
- (3) OLMER (J.) et MONGIN (M.). — La dysglobulinémie chronique primitive. A propos de trois observations. *Ann. Méd.*, 1955, **56**, 633.
- (4) LÉVY (M.). — Hyper-gamma-globulinémie considérable, prolongée, de cause inconnue. *Ann. Biol. clin.*, 1956, **14**, 90.
- (5) CATTAN (R.), CARASSE (R.), VESIN (P.) et BURTIN (P.). — Les cirrhoses avec hyper-protidémie d'origine inconnue. *Rev. Hépatol.*, 1957, **7**, 33.
- (6) CHATAIGNON (C.) et CHATAIGNON (P.). — Syndrome de Waldenström. Importance étiologique de l'insuffisance hépatique et du facteur génétique. *Ann. Biol. clin.*, 1957, **15**, 732.
- (7) KRATOCHVÍL (C. N.) et DEUTSCH (H. F.). — A crystallin macroglobulin from human serum. *J. Biol. Chem.*, 1956, **222**, 31.
- (8) KAY (H. E. M.) et ROBERTSON (K. M.). — Benign hyperglobulinemic purpura. *J. Path. Bact.*, 1955, **70**, 543.
- (9) JIM (R. T. S.) et STEINKAMP (R. L.). — Macroglobulinemia and its relationship to other paraproteins. *J. Lab. Clin. Med.*, 1956, **47**, 540.
- (10) BERGOT (J.), CHARMOT (G.), DEPOUX (R.), ORIO (J.), RAVISSE (P.), REYNAUD (R.) et VARGUES (R.). — Recherches cliniques sur les gamma-euglobulines (à paraître).
- (11) SANDOR (G.). — Un nouveau test de physio-pathologie. La fiche réticulo-endothéliale. *C. R. Acad. Sci.*, 1950, **230**, 1801.
- (12) VARGUES (R.) et SCHEMBRI (L.). — Les réactions non spécifiques et la fiche réticulo-endothéliale de Sandor. *Algérie Médicale*, 1954.
- (13) VARGUES (R.), ZERMATI (M.) et LABROSSE (S.). — Une agglutinine froide chimiquement définie : l'euglobuline I<sub>1</sub> de Sandor. *Le Sang*, 1955, **26**, 294.
- (14) VARGUES (R.) et ORIO (J.). — Cryo-agglutination, taux de complément et pouvoir-anticomplémentaire. *Soc. Microbiol.*, 5 février 1958 (à paraître in *Ann. Inst. Pasteur*).

(\*) ROBERT VARGUES est heureux de pouvoir remercier M. VAUCEL, Inspecteur des Instituts Pasteur d'Outre-Mer, et la Direction de l'Institut Pasteur de Brazzaville qui l'ont invité à accomplir une mission d'Etude en A. E. F.

- (15) KAZIZ. — Les euglobulines et la coagulation sanguine. *Thèse Pharmacie Alger*, 1955.
- (16) VARGUES (R.) et LABROSSE (S.). — Etude physique, chimique et biologique de la gamma-euglobuline lente. *Presse Méd.*, 1954, **62**, 1740.
- (17) SANDOR (G.). — L'euglobuline I<sub>1</sub>, entité physico-chimique et physiopathologique définie. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1951, **33**, 1483.
- (18) ALBEAUX-FERMET (M.), BOLTANSKY (E.), COLAS-BELCOUR (J.), DUVAL (J.), GLEYE (M.), SANDOR (G.) et SLIZEWISZ (P.). — La gamma-euglobuline, entité pathologique. *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1956, **140**, 542.
- (19) SANDOR (G.) et SKROBISZ (G.). — Euglobulines et agglutinines. *Ann. Inst. Pasteur*, 1948, **75**, 532.
- (20) VARGUES (R.). — Propriétés non spécifiques d'un sérum de cheval hyperimmunisé (anti-pestueux). Importance de l'euglobuline I<sub>1</sub> de Sandor. *Ann. Inst. Pasteur*, 1952, **83**, 423.
-

## SOCIÉTÉ MÉDICALE DE L'A. O. F.

SÉANCE DU 13 JANVIER 1958

H. BEZES, M. ARMENGAUD et R. ZINSON : *Pancréato-jéjunostomie après pancréatectomie gauche pour lithiase diffuse du pancréas.*

Chez un Africain de race Ouolof présentant un diabète, des crises douloureuses abdominales et des épisodes subocclusifs, découverte d'une lithiase diffuse du pancréas avec calcification dessinant l'image de la glande : drainage de ce pancréas en rétention par une véritable Wirsungostomie externe à partir d'une branche dilatée du Wirsung. 5 semaines après, pancréatectomie gauche, complétée par une anastomose pancréato-jéjunale sur une anse exclue, montée en Y. Excellents résultats fonctionnels et radiologiques. Rappel des nombreux travaux parus depuis 2 ans sur cette question.

M. ARMENGAUD : *Une flambée de béribéri à Dakar.*

L'endémie béribérique est réelle à Dakar. Cette affection frappe les hommes soumis à une alimentation oryzée en dehors du milieu familial. Dans les suites de la pandémie grippale, l'auteur a observé 27 cas de béribéri à forme humide ou de polynévrite. Les cas sporadiques de cœur béribérique chronique sont diagnostiqués grâce au signe du « mollet de suisse », l'œdème atteignant au premier chef les mollets, respectant relativement les chevilles.

H. L. M. SOHIER et M. TORLOIS : *Une disposition rare de l'arcade palmaire profonde.*

La dissection du cadavre d'un Africain de race Lebou montre bilatéralement une disposition dans laquelle l'artère radiale se divise en 2 branches à la face dorsale du premier espace : l'une externe donnant l'artère intermétacarpienne palmaire, l'autre interne, qui perfore le 2<sup>e</sup> espace et va s'anastomoser avec la cubito-palmaire en réalisant une arcade palmaire profonde.

GUEYE SAMBA : *Considérations sur l'épidémie de grippe asiatique à Saint-Louis du Sénégal.*

La grippe asiatique s'est révélée comme ayant encore les traits de la grippe classique par sa rapidité d'expansion, ses manifestations nerveuses, sa température élevée avec V grippal expliquant les fausses rechutes. Elle s'en distingue par l'apparition de signes psychiques, sa manifestation à tous les âges, son caractère variable selon la période de l'épidémie et selon les individus, l'absence de poussées successives épidémiques, les formes cliniques et les complications aussi nombreuses qu'inattendues, enfin par sa très grande bénignité.

J. DELAHOUSSE, M. MOULANIER, J. LABEGORRE et M. HUBERT : *Un repas patriarcal qui se termine mal.*

Les auteurs rapportent, avec projection de films, 22 cas de polynévrites apparus dé 3 à 4 jours après un repas toxique.

L'arsenic ne semble pas être en cause et ils retiennent l'hypothèse de polynévrite phosphocréosotique.

J. NETIK, M. LARIVIÈRE et C. QUENUM : *Un cas de dysenterie balantidienne mortelle.*

A l'autopsie d'une jeune femme de race Ouolof et de religion musulmane, furent découvertes au niveau du côlon de nombreuses ulcérations dans lesquelles l'examen histologique montrait l'existence de nombreux *Balantidium coli*. La malade n'ayant eu aucun contact avec des suidés, les auteurs soulèvent l'hypothèse déjà signalée par d'autres auteurs, d'une contamination possible par des muridés.

---

## SÉANCE DU 12 FEVRIER 1958

MM. H. BEZES, E. GOUDOTE, R. ZINSOU. — *A propos de 120 enclouages du fémur en milieu africain.*

En l'espace de 27 mois, les auteurs ont eu l'occasion de pratiquer 120 enclouages du fémur dont 119 pour des fractures fraîches de la diaphyse fémorale : clou de Rocher, table orthopédique, ouverture systématique du foyer, voie postéro-externe, procédé rétrograde, membre inférieur simplement posé sur une attelle, mobilisation dès le lendemain, reprise de la marche le 15<sup>e</sup> jour chez les enfants et le 21<sup>e</sup> jour chez les adultes. Très large utilisation de l'enclouage chez l'enfant : 42 enclouages dont 4 bilatéraux. Excellence des résultats en milieu africain : sur 100 cas, 70 résultats parfaits, 26 résultats bons (soit 96 résultats extrêmement satisfaisants). Aucune pseudarthrose.

MM. J. SÉNÉCAL et P. COUTURIER. — *Note sur l'emploi du para-minosalicylate d'isonicotylhydrazine dans la tuberculose de l'enfant.*

Le Pasiniazide, d'administration facile, d'une très bonne tolérance même à des doses élevées, nous a donné de bons résultats dans le traitement de la tuberculose de l'enfant.

MM. M. LARIVIÈRE et H. BEZES. — *Fistule-pyélo-lymphatique d'origine filarienne.*

Au cours d'une pyélographie ascendante pratiquée chez une Africaine à l'occasion d'une chylurie, les clichés mettent en évidence des dilatations lymphatiques périrénales G. et une très belle opacification du canal thoracique. Présence, dans le sang, de microfilaries de *W. bancrofti*. Intérêt iconographique.

MM. J. DELAHOUSSE, R. CAMAIN, M. MOULANIER. — *A propos d'un cas de réticulose histiocyttaire maligne aiguë.*

Les auteurs rapportent l'observation d'un adulte européen de 30 ans atteint de réticulose histiocyttaire maligne aiguë de forme uniquement cutanée (quelques nodules) et ganglionnaire (trois territoires atteints) évoluant en 35 jours de l'élément initial à la mort.

Des signes généraux d'infection sévère avec frissons précédant l'apparition de nouveaux éléments cutanés lui donnent un aspect de septicémie. Le diagnostic soupçonné cliniquement est confirmé

par les examens anatomo-pathologiques des éléments cutanés et des ganglions. Hypothèse sur la nature infectieuse de la maladie.

MM. H. M. L. SOHIER et M. TORLOIS. — *Note sur un cas de bifurcation haute du tronc artériel poplitée.*

La dissection du cadavre d'un Africain de race Ouolof a montré bilatéralement une division haute de l'artère poplitée.

Très près de l'interligne, celle-ci se divise en une tibiale antérieure passant devant le muscle poplitée, et un long tronc tibio-péronier (8 et 9 cm.) reposant sur ce muscle. Cette disposition de division haute de l'artère poplitée est fréquente chez les primates.

MM. G. PILLE, J. LABEGORRE, J. LAMBOURG et P. LUNVEN. — *Intoxications volontaires à la chloroquine (Nivaquine) à Dakar (Sénégal).*

Il est rapporté un cas de suicide par absorption d'au moins 7 g. 2 de Nivaquine. La teneur du sang total s'est élevée au taux exceptionnel de 180 mg./litre. Le rapport des concentrations foie/sang total, habituellement supérieur à 30 s'est ainsi abaissé à 7,2. Cette toxémie semble avoir entraîné la mort par arrêt de la respiration.

Le calcul théorique de la dose ingérée, à partir de la teneur g./kg. de l'échantillon moyen des viscères, doit faire intervenir un coefficient anormalement élevé du fait d'une diffusion de la Nivaquine dans les espaces extra-cellulaires et de sa fixation dans les muscles. On peut proposer le coefficient 6.

Prise à des doses très au-dessus des posologies admises, la Nivaquine devient plus toxique que la Quinacrine. Cette considération doit entraîner certaines précautions pour un produit considéré souvent comme anodin, manipulé quotidiennement et en même temps que les condiments en milieu familial et dans les collectivités tropicales.

---

Le Gérant : G. MASSON

---

DÉPÔT LÉGAL : 1958, 1<sup>er</sup> TRIMESTRE, N° D'ORDRE 2936, MASSON ET C<sup>ie</sup>, ÉDITEURS, PARIS  
Printed in France. IMPRIMERIE BARNÉOUD S. A. (31.0566), LAVAL, N° 3747. — 5-1958.

### TIRÉS A PART

La Société de Pathologie Exotique ne fournit aucun tiré à part gratuitement. Les auteurs qui désirent des tirés à part devront en faire la demande au Secrétariat de la Société de Pathologie Exotique lors de l'envoi de leur texte dactylographié. Le nombre devra en être indiqué en tête du manuscrit.

Si aucune précision n'est donnée, il sera fourni automatiquement et à titre onéreux 50 tirés à part. Une fois le *Bulletin* paru, aucun tiré à part ne pourra être fourni.

---